LYMPHZELL-ANSAMMLUNGEN IM KNOCHENMARK BEI MYELOPROLIFERATIVEN KRANKHEITEN

Klaus Jäger

Diss
München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546827_0009

Aus der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München (Direktor: Prof.Dr.E.Buchborn) und aus der Abteilung für Hämatomorphologie, Institut für Hämatologie, der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH, München (Vorstand: Prof.Dr.R.Burkhardt)

LYMPHZELL-ANSAMMLUNGEN IM KNOCHENMARK BEI MYELOPROLIFERATIVEN KRANKHEITEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Klaus Jäger

aus Garmisch

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. R. Burkhardt
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.7.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

A. Gliederung Seite

B. Einleitung 2

C. Literaturübersicht 3
I. Allgemeine Häufigkeit der Lymphzellansammlungen (LN) im KM 3
1. In Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode 3
2. " " " " Skelettregion 3
3. " " " " Primärerkrankung, mit Ausnahme von MPD 7
4. " " vom Geschlecht 7
5. " " " Alter 7
II. Strukturformen der LN im KM 10
1. Größe und Dichte der LN 10
a) Größe 10
b) Dichte 10
c) NLH 10
2. Einteilung (Typisierung) der LN 12
3. Feinstruktur der LN 13
a) Zellen und Randreaktion 13
b) Lagebeziehungen im Knochenmark 13
c) Gefäße 13
d) Fasern 15
III. Zusammenfassung der Literatur-Ergebnisse 15
IV. Häufigkeit der LN bei MPD 16

D. Material und Methoden 16
1. Patientengut 16
2. Bioptische Methoden 17
3. Verarbeitung der Biopsien 18
4. Auswertung der Präparate 18
5. Erfassung klinischer Daten 18
6. EDV-gerechte Datenerfassung 18
7. Statistische Auswertung 21

E. Resultate 21
I. Häufigkeit 21
1. nach Gesamtbiopsien und Patienten 21
2. " Alter und Geschlecht 21
3. " klinischen Kriterien 23
a) nach klinischer Differentialdiagnose der MPD 23
b) " Krankheitsdauer 23
c) " Organveränderung 23
d) " peripherem Blutbild 23
e) " Biochemie 26
f) " Therapie, -art, -dauer 26
4. nach Biopsiegröße 32
II. Strukturformen der LN 32
1. Strukturmerkmale der LN 32
a) Übersicht 32
b) Dichte der LN 34
c) Größe der LN 34
d) Lokalisation der LN 34

Seite

e) Kapillaren innerhalb der LN 34
f) Gefäßbezug der LN 36
g) Zellen außer LZ in LN 36
h) Randreaktion der LN 39
i) LZ-Anordnung der LN 39
j) Fasern der LN 39
2. LN-Typen 40
a) Einteilung der LN-Typen 40
b) Häufigkeit der LN-Typen 40
c) Strukturformen der LN-Typen 40
III. Häufigkeit und Strukturformen der LN bei myeloproliferativen Erkrankungen 46
1. LN bei allen MPD-Gruppen 46
a)Häufigkeit der LN und LZ diffus 46
b) LN-Dichte 48
c) LN-Größe 48
d) LN-Typ 48
e) LN-Lokalisation 48
f) LN-Kapillargehalt 48
g) LN-Gefäßbezug 48
h) LN-Zellen außer LZ 48
i) LN-Randreaktion 48
j) LZ-Dichte der LN 53
k) LN-Fasergehalt 53
2. LN bei histologischen Untergruppen der PV 53
3. LN bei histologischen Untergruppen der MegM 58
4. LN bei histologischen Untergruppen der CML 58
5. LN bei Myelofibrose und Osteomyelosklerose 58
IV. Zusammenfassung der Resultate 58

F. Diskussion 62

G. Zusammenfassung 66

H. Literaturverzeichnis 67

B. EINLEITUNG

Noch um die Jahrhundertwende vertrat Paul Ehrlich (Naturforscher Versammlung Breslau 1904) die Meinung, daß lymphatische Zellen im Knochenmark vollständig fehlen; Myelo- und Lymphopoiese wurden von ihm auch organisch getrennt (19). 1912 schrieb Naegeli über das Knochenmark: "Follikuläre lymphatische Bildungen fehlen normal durchaus außer beim Status lymphaticus, Rachitis und Lymphadenosen" (3). Somit wurde die Bedeutung des Knochenmarkes für die Lymphopoiese lange Zeit in Frage gestellt. Erst systematische Untersuchungen an Autopsiegut belegten das Vorkommen von Lymphpoiese in Form von Lymphknötchen im Knochenmark (3,20,21,31,45).

Neuere Untersuchungen haben demgegenüber gezeigt, daß das Knochenmark sogar als paralymphatisches Organ eingeordnet werden muß mit einem obligaten, relativ hohen Anteil an Lymphozyten (2-25%) und Plasmazellen (1-4%) (47). Dies folgt aus der Erkenntnis, daß das Knochenmark eine wesentliche Rolle auch bei der normalen Lymphopoiese des Erwachsenen, insbesondere der B-Zell-Differenzierung spielt, analog der Bursa Fabricii (37), und daß es durch den höchsten Gehalt an undeterminierten lymphatischen Stammzellen im Organismus ausgezeichnet ist.

In geeignet präparierten Biopsien vom menschlichen Beckenkamm ist es nicht schwer, das Korrelat der Knochenmarks-Lymphopoiese in Form von zumeist rundlichen Lymphzellansammlungen aufzusuchen. Sie müssen von spezifischen Lymphzellinfiltraten bei Knochenmarksbefall durch maligne Lymphome unterschieden werden. Reaktive "Lymphknötchen" finden sich bei gesunden Menschen relativ selten, in etwa 2% der Fälle (9), etwas zunehmend mit dem Alter. Eine Vermehrung wird unter verschiedenen krankhaften Umständen beobachtet, so zum Beispiel bei chronischen Entzündungen, Markatrophie, perniziöser Anämie, Hämolyse und verschiedenen Knochenkrankheiten. Bei der Auswertung von Biopsiegut aus dem Formenkreis der myeloproliferativen Krankheiten war eine besondere Häufigkeit von Lymphzellansammlungen aufgefallen. Dies schien bemerkenswert, weil die gemeinsame Ursache dieser Neoplasien in einer Störung auf dem Niveau der Stamzelle vermutet wird

(1,2,25), weil myeloproliferative Krankheiten in unreifzellige Leukämien vom lymphatischen Typ übergehen können (23,41) und weil wiederholt vom gemeinsamen Autreten von Myeloproliferation und malignen Lymphomen berichtet wurde (23,25,46).

Ziel der Studie war es, Häufigkeit und Strukturformen der reaktiven Lymphzellansammlungen bei den einzelnen Gruppen myeloproliferativer Erkrankungen zu analysieren und in Beziehung zu setzen mit klinischen und histologischen Parametern. In unserem Text wird die Abkürzung LN (lymphonoduli, bzw. lymphoid nodules), die sich eingebürgert hat, generell für alle herdförmigen Lymphzellansammlungen verwendet.

C. LITERATURÜBERSICHT

I. Allgemeine Häufigkeit der Lymphzellansammlungen (LN) im KM

1. In Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode:

Eine Vielzahl von Autoren berichtet über unspezifische LN im KM, die nicht neoplastisch als KM-Befall durch ein malignes Lymphom zu deuten waren. In Tab. 1 sind Ergebnisse aus einem Sektionsgut von insgesamt 2368 Fällen zusammengestellt. Die Häufigkeitsangaben für LN reichten von 3% (49) bis zu 62% (19). Untersuchungen an Biopsiegut auf LN zeigt Tab. 2.

Bei 5754 Patienten wurden Aspirate begutachtet mit einer LN-Häufigkeit von 0% (49) bis 18% (33); RYWLIN (44) findet mit spezieller Technik, nämlich Filtrierung von aspiriertem KM, in 47% der 365 untersuchten Patienten LN. Nur wenige Autoren berichten über Untersuchungen an Biopsien, entnommen aus dem Os ilium mit anschließender histologischer Aufarbeitung. Es wurden insgesamt 3888 Patienten untersucht. Dabei ergab sich eine Häufigkeit von reaktiven LN zwischen 3% (17) und 16% (27) (Tab. 2). KRAUSE (27) untersuchte bei 1124 Patienten sowohl Aspirate als auch Biopsien und fand nur in 3% der Aspirate, aber in 16% der Biopsien LN.

2. In Abhängigkeit von der Skelettregion

Reaktive LN wurden im Autopsiegut häufig im roten Knochenmark (36), insbesondere in der Zone des Übergangs zwischen Fettmark und rotem Mark, gefunden (22). Detaillierte Untersuchungen über die Häufigkeit der LN im Fettmark liegen für den Femurknochen vor (Tab. 3). Im distalen Drittel, das

Tabelle 1

Reaktive Lymphknötchen im Knochenmark (Autopsiegut)

Autor	Jahr	Fallzahl	LN, %	Skelettregion *)
FRAENKEL	1903	105	50	Co,Ve
LONGCOPE	1906	52	50	Fe
HEDINGER	1907	1	pos.	Fe
OEHME	1909	25	48	Fe,Hu
STANISCHEWSKAYA	1913	77	35	Co,Fe,Ve
ASKANAZY	1915	126	34	Fe
STOCCADA	1916	23	30	Cal
MIYAUCHI	1916	35	33	Ve
VON FISCHER	1917	61	62	Co,Fe,Hu,Ve
HARTWICH	1922	12	25	Fe
MAYER	1924	58	15	Fe
DÖHNERT	1937	31	3	Fe
WIENBECK	1938	54	6	Ve
TAKAHASHI	1938	371	4	Hu
WILLIAMS	1939	265	29	Fe,Hu,St,Ti,Ve
CHATTERJEE	1947	25	8	Fe,Hu,Ti
HEMMELER	1955	5	60	Co,Fe,St
HASHIMOTO	1957	532	26	Co,Cl,Fe,Hu,Jl,Sc,St,Ve
WERNER	1959	345	21	Co,Ve
LENNERT	1962	55	36	Ve
CHOMETTE	1967	110	43	Co,Il,St,Ve

*) Cal = Schädel Co = Costa Hu = Humerus Sc = Scapula Ti = Tibia
Cl = Clavicula Fe = Femur Il = Os Ilium St = Sternum Ve = Vertebra

Tabelle 2

Reaktive Lymphknötchen im Knochenmark (Biopsiegut)

Autor	Jahr	Entnahme-technik *)	Patienten	LN,%	Skelettregion **)
Rohr	1949	A	1800	4	Il / St
Kabelitz	1950	A	150	8	Il / St
Johnstone	1954	A	230	9	St
Louis	1954	A	9	0	St
Pettet	1955	A	1750	3	St
Rywlin	1974	A	365	47	Il / St
Maeda	1977	A	1450	18	St
Duhamel	1968	B	1250	3	Il
Burkhardt	1978	B	1514	8	Il
Krause	1981	B	1124	16	Il

*) A = Aspiration, B = Biopsie

**) Il = Os ilium, St = Sternum

Tabelle 3

Häufigkeit der LN im Femurmark (Autopsiegut)

Autor	Fallzahl	prox. Drittel	mittleres Drittel	distales Drittel
Nagoya	126	20	29	1
Stanischewskaya	76	nicht untersucht	9	2
Hashimoto	319	24	13	3
Mayer	58	9	9	2
Gesamt (in %)		53(11%)	60(10%)	8(1%)

Tabelle 4

Häufigkeit der LN in verschiedenen Regionen (Autopsiegut)

Autor	Wirbel	Sternum	Rippen	Femur
Humerus	Os ilium			
von Fischer	82%		63%	50%
Stanischewskaya	23%		13%	11%
Hashimoto	13%	28%	3%	8%
	7%	5%		
Werner	15%		8%	

fast ausschließlich Fettmark enthält, fanden Nagoya nur in 1 von 126 Fällen, STANICHEWSKAYA (45)in 2 von 76 Fällen, HASHIMOTO (21) in 3 von 319 Fällen und MAYER (34) in 2 von 58 Fällen LN, also insgesamt in 8 von 579 Fällen oder in 1,3% LN. OEHME (36) untersuchte deshalb nur das rote Mark der proximalen Femurdiaphyse. Von FISCHER (19) spricht von "Vorliebe der Follikel zum roten Mark, die im Fettmark nur extrem selten und nur im Bereich von Inseln von rotem Mark anzutreffen sind."

Die Mengen der LN sind regional verschieden (Tab. 4), am häufigsten sind sie im Wirbelkörper, 82% (19) bis 13% (21) und im Sternum 28% (21). Weniger häufig fanden sich LN im Mark der Rippen 63% (19) bis 3% (21) und in den langen Röhrenknochen 50% (19,31) bis 4% (21), noch seltener im Darmbein mit 4% (21).

3. In Abhängigkeit von der Primärerkrankung, mit Ausnahme von MPD

Die LN-Häufigkeit im Normalkollektiv wurde von mehreren Autoren autoptisch bei Unfalltoten untersucht, bioptisch bei Gesunden ohne bekannte Erkrankung. LN fanden sich dabei zwischen 0% (31) und 60% (40) (Tab. 5).

Die Häufigkeitsangaben bei verschiedenen Grunderkrankungen zeigen ebenfalls eine starke Streubreite. So fand WERNER (48) bei entzündlichen Erkrankungen in 15% LN, bei nichtentzündlichen und Tumoren in 28% LN. HASHIMOTO (21) fand die größte Häufigkeit von ca. 60% bei progressiver Paralyse und bei Milzerkrankungen, bei Blutkrankheiten dagegen nur 8%.

BURKHARDT (9) berichtete von 5-6% bei Myelom, Hautretikulosen und Hyperparathyreoidismus, 10-46% bei haemolytischen Anaemien, chronischen Entzündungen und Osteomalazie.

4. In Abhängigkeit vom Geschlecht

Nur geringe, aber bei allen Autoren einheitliche Unterschiede ergeben sich hinsichtlich der Geschlechtsverteilung. Immer wurden LN bei Frauen häufiger gefunden als bei Männern, durchschnittlich einem Verhältnis von 1,4 : 1 entsprechend (Tab. 6).

5. In Abhängigkeit vom Alter

Die Häufigkeit der LN im KM nimmt mit zunehmendem Alter nach den Angaben aller Autoren zu (Tab. 7). Zwar fanden von FISCHER (19) und OEHME (36) bereits bei einem Säugling von 6 Monaten, bzw. bei 15 von 25 Kindern zwischen 7 Monaten und 2 Jahren LN; dennoch errechnete RYWLIN (43) das Durchschnittsalter seiner Patienten mit LN mit 72 Jahren, hingegen das von Patienten ohne LN mit 64 Jahren. BURKHARDT (9) fand in Fällen von Osteoporose bei Patienten unter 45 Jahren in 5% LN, bei Patienten zwischen 45 und 70 Jahren in 12% LN und bei

Tabelle 5

Häufigkeit LN — Normalkollektiv

Autor	Jahr	Fallzahl	A*/B**	% LN
LONGCOPE	1906	2	A	0
WILLIAMS	1939	23	A	39
HEMMELER	1955	5	A	60
HASHIMOTO	1957	77	A	35
BURKHARDT	1979	51	B	2
BARTL	1980	158	B	2

*) A = Autopsie, **) B = Biopsie

Tabelle 6

LN-Häufigkeit nach Geschlecht

Autor	männlich % LN	weiblich % LN	männlich : weiblich % LN
von FISCHER	54	69	1 : 1,3
HASHIMOTO	24	30	1 : 1,3
WERNER	19	24	1 : 1,3
CHOMETTE	30	54	1 : 1,8
RYWLIN	40	53	1 : 1,3
MAEDA	13	23	1 : 1,8

Tabelle 7

LN-Häufigkeit nach Alter in %-LN

Autor	≤ 40a	> 40a	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100
OEHME	60	-	60									
ASKANAZY	23	45	21	11	50	13	40	54	29	46	60	
v. FISCHER	45	70	50	66	20	50	78	64	100	57	75	
WILLIAMS	10	32		10				32				
HASHIMOTO	17	37	10		24		35		39			
WERNER	17	36	5	11		16	12	42	38	43		
CHOMETTE	12	43				12			57	42	45	80
ROHR	34	43		34				43				
MAEDA	8	24	2	5	4	12	12	21	21	34	34	
total	25	41	24	20	22	21	33	38	45	42	46	45

über 70jährigen in 26% LN. Vergleicht man die Mitteilungen verschiedener Autoren, so ergibt sich für Patienten unter 40 Jahren im Durchschnitt eine LN-Häufigkeit von 25%, für über 40jährige eine von 41%. Nach Dekaden zusammengestellt resultiert für die ersten vier ein Prozentsatz zwischen 20 und 25%, für die fünfte 33%, für die sechste 38%, für die siebte und folgenden ziemlich gleichbleibend 42-46%; bei diesen Angaben wurde allerdings die unterschiedliche Zusammensetzung der Patientenkollektive nicht berücksichtigt.

II. Strukturformen der LN im KM

1. Größe und Dichte der LN

a) Größe

Zur Erfassung und Beschreibung der reaktiven LN stand für die meisten Autoren die Größe der LN im Vordergrund (Tab. 8). Die Größe wurde durchwegs mit dem Durchmesser des LN in der Biopsie angegeben. In der Zusammenfassung aller Autoren ergab sich ein durchschnittlicher Durchmesser von o,25 mm mit maximalen Abweichungen von ROHR (40) mit 0,15 mm und von RYWLIN (43) mit 0,30 mm. Die größten LN wurden von HASHIMOTO (22) mit 1,3 mm und RYWLIN (43) mit 1,2 mm beschrieben. Die Kleinheit der noch aufspürbaren LN berichteten mit 0,070mm Durchmesser MAYER (34), mit 0,076mm WERNER (48), mit 0,080mm HASHIMOTO (22) sowie ASKANAZY (3), ROHR (40) und RYWLIN (43).

b) Dichte

Das zweite numerisch klar erfaßbare Kriterium der LN ist die Dichte der LN im KM. Leider sind hier die Angaben der Autoren äußerst ungenau und unterschiedlich. So bezogen die früheren Autoren die Dichte zumeist auf sämtliche untersuchten Knochenareale. HASHIMOTO (22) bedauerte ebenfalls die fehlenden Mitteilungen über die Dichte; er fand bei Autopsien mit LN in 67 Fällen nur ein solitäres LN, in 72 Fällen mehr als ein LN, in einem Fall maximal 14 LN. WERNER (48) teilte die LN-Dichte pro Schnitt mit einer bestimmten Fläche mit und zwar aus dem Wirbel bei 2 cm^2 Schnittfläche; dabei fanden sich 20mal ein solitäres LN, 15mal 2 LN, 5mal 3 LN, 6mal 4 LN, je einmal 6 LN und 7 LN, je zweimal 8 LN und 10 LN. Durchschnittlich fanden sich bei KRAUSE (27) 1,3 LN, bei den übrigen Autoren 2 LN im einzelnen Schnitt der Biopsie (30, 35) sowie bei MAEDA (33) im Aspirat.

c) "nodular lymphoid hyperplasia"

Die Bedeutung der Größe und Dichte der LN erschienen RYWLIN (43) so wichtig, daß er den Begriff der "nodular lymphoid hyperplasia" einführte und sie einzig

Tabelle 8

Durchmesser LN nach Autoren

Autor	Jahr	Mittelwert in µ	Max.	Min.	Skelettregion
a) Autopsien					
ASKANAZY	1915	350	542	80	Fe
von FISCHER	1917	250	500	100	Co,Fe,Hu,Ve
MAYER	1924	238	500	70	Fe
WILLIAMS	1939	297	560	90	Fe,Hu,St,Ti,Ve
HASHIMOTO	1957	265	1300	80	Co,Cl,Fe,Hu,Il,Sc,St,Ve
WERNER	1959	255	858	76	Co,Ve
CHOMETTE	1967	275	900	150	Co,Il,St,Ve
b) Aspirate					
ROHR	1949	150	650	80	Il/St
RYWLIN	1974	300	1200	80	Il/St
MAEDA	1977	-	1000	50	St
c) Biopsien					
DUHAMEL	1968	-	500	200	Il
NIETO	1979	175	202	143	Il

mit diesen Kriterien definierte. Zum einen fallen darunter die LN, deren Größe den Durchmesser von 0,6 mm übertrifft, zum anderen die Fälle mit mehr als vier LN bei 80 mm^2 Schnittfläche. Der Autor beschrieb 10 entsprechend definierte Fälle, keiner ging jedoch im Verlauf in ein Lymphom über, ebensowenig konnte KRAUSE (27) einen derartigen Übergang beobachten.

2. Einteilung (Typisierung) der LN

Die LN wurden in den ersten Arbeiten (3,36) wegen der Ähnlichkeit mit den Follikeln der Milz als "Lymphfollikel" bezeichnet. In einigen LN fanden sich Keimzentren (KZ) entsprechend Sekundärfollikeln - vor allem bei Kindern (40,36) mit Epitheloidzellen, Makrophagen und lymphatischen Stammzellen; diese "germinal centres" (43) unterschieden sich jedoch in der Zellpopulation von zentralen Lichtungszonen vieler LN durch aufgelockertes Retikulum; solche LN wurden anfangs auch als Pseudofollikel bezeichnet (19). ASKANAZY (3) sprach vom fluktuierenden Auftreten und Verschwinden der Keimzentren. Somit waren als erste eindeutige Untergruppe von normalen LN im KM Lymphfollikel mit eindeutigen Keimzentrum abteilbar. Allerdings lag der prozentuelle Anteil bei allen Autoren sehr nieder (44 5%, 27 6%), bei mehreren Studien (17,19) fehlten solche LN mit KZ völlig. Von späteren Autoren wurde von den LN ohne KZ entsprechend Primärfollikeln solche abgetrennt, die völlig unscharf begrenzt waren und keine geschlossene Ansammlung von LZ, sondern LZ nur relativ locker angeordnet zeigten, durchsetzt von nicht lymphatischem Gewebe wie Fett und myeloischem Parenchym, dieser Untertyp der LN wurde Lymphzellinfiltrat (LZI) genannt (40) und macht von allen reaktiven LN im KM bei KRAUSE (27) 20%, bei RYWLIN (44) 16% aus. Nach dieser alten Unterteilung verblieben zwischen 74% und 79% der LN als nicht weiter typisiert. HASHIMOTO (22) jedoch schuf eine weitere Zweiteilung dieser Gruppe in erster Linie durch die Begrenzung der LN. Dies ergab neben den LN mit KZ und den LZI zwei Untertypen der übrigen LN; der eine Subtyp umfaßte die LN mit relativ glattem und scharf abgegrenztem Rand, der andere Subtyp die LN mit relativ unscharfer Begrenzung und gezacktem Rand, bedingt durch Ausläufer von LZ-Grüppchen aus dem LN. Seine Nomenklatur wurde seither weitgehend übernommen, vor allem von WERNER (48) und CHOMETTE (14). Nach HASHIMOTO (22) werden 4 Untergruppen von reaktiven LN unterschieden und mit A, B, C, D bezeichnet.

Typ A, definiert als LN mit KZ, scharf begrenzt, ist der größte und seltenste Typ von LN. Typ A fand sich vor allem bei Kindern (3,36,40), fehlte bei Erwachsenen teils völlig (19,17 keine, 14 nur ein fraglicher Fall), bei HASHIMOTO (22) fand sich bei Kindern von 13 Fällen mit LN in 6 Fällen Typ A, bei Erwachsenen von 126 Fällen nur in 7 Fällen Typ A.

Typ B, definiert als LN ohne KZ, scharf begrenzt, mittelgroß, ist wesentlich häufiger anzutreffen.

Typ C bezeichnet die übrigen LN, schlecht begrenzt und kleiner als A und B: häufigster Typ..

Typ D ist identisch mit LZI, "Infiltrationstyp", völlig unscharf begrenzt, LZ nicht zusammenhängend, durchsetzt von myeloischem Parenchym, mit Überwiegen von venösen Gefäßstrukturen, im Gegensatz zu LN ohne Kapillaren; der Typ findet sich wesentlich häufiger als A, wenig seltener als B und viel seltener als C.

Nach HASHIMOTO (22) finden sich oft mehrere dieser Typen im selben Fall (Tab. 9).

3. Feinstruktur der LN

a) Zellen und Randreaktion

Die Zellen der reaktiven LN wurden zum ganz überwiegenden Teil als "kleine Lymphozyten" (3) beschrieben, nach CHOMETTE (14): kleine, regelmäßige lymphoide Zellen vom lymphozytischen Typ, nach von FISCHER (19): kleine, dicht gelagerte LZ, nach RYWLIN (44): reife LZ, nach MAEDA (33): gut differenzierte LZ. Daneben wurden einige jüngere, größere LZ und Lymphoblasten (26), Jugendformen von LZ (40), zentrale Zellen mit hellem Zytoplasma (ZP) (14), selten große LZ (3), einzelne LZ mit breiterem ZP (19) beschrieben. Plasmazellen in LN wurden gefunden von ASKANAZY (3), von v. FISCHER (19), ROHR (40), MAEDA (33), KRAUSE (27), KABELITZ (26) und RYWLIN (43), Gewebsmastzellen von RYWLIN (43), MAEDA (33), ROHR (40) und KRAUSE (27). Die meisten Autoren berichteten zudem von Retikulumzellen und Makrophagen. Eosinophile Granulozyten in LN wurden von ROHR (40), MAEDA (33) und KABELITZ (26) erwähnt; eine eosinophile Randreaktion wurde von v. FISCHER (19) in Fällen von Vermehrung der Eosinophilen obligat, von ASKANAZY (3) gelegentlich, von KRAUSE (27) oft und von RYWLIN (43) in 10% der LN beobachtet.

b) Lagebeziehungen im Knochenmark

Von FISCHER (19) unterschied zwischen drei möglichen Positionen der LN: zentral im Markparenchym, endostal am Knochenbälkchen und an großen Venen gelegen. Die Häufigkeit dieser Lagebeziehungen wurde nicht angegeben.

c) Gefäße

Von den meisten Autoren wurde auf das obligate Vorkommen einer Kapillare innerhalb des LN hingewiesen, WERNER (48) und RYWLIN (43) erwähnten zusätzlich die Existenz von präkapillären Arteriolen. Von FISCHER (19) stellte anhand von Serienschnitten die arterielle Kapillare in Längsrichtung der LN-Ausdehnung

Tabelle 9

Häufigkeit der verschiedenen Typen der LN (abgeändert nach Hashimoto)

LN-Typ	Anzahl	in %
A	6	3
A + B	1	1
A + B + C	6	3
B	26	13
B + C	39	20
C	61	32
(A o. B o. C) + D	28	15
D	24	13

sicher und sprach daher vom gesetzmäßigen Verlauf der arteriellen Kapillare im LN. HASHIMOTO (22) und WERNER (48) sahen die präkapilläre Arteriole zentral oder exzentrisch im LN mit entsprechender intranodulärer Verzweigung der Kapillaren.

d) Fasern

Allen Autoren fiel die vermehrte Faserbildung in LN auf. ASKANAZY (3) fand weitmaschige Retikulinfasern an Knotenpunkten, die von Retikulumzellen gebildet werden, peripher dichter als zentral im LN. WERNER (48) und HASHIMOTO (22) schlossen sich Orsos an und beschrieben die Orientierung der Fasern als radial vom Zentrum zur Peripherie hin verlaufend und dort konzentrisch beutelförmig, fast sackartig endend. LENNERT (30) versuchte zusammen mit NAGAI (30) die Fasern zu quantifizieren und ermittelte als mittleren Fasergehalt 99,7 plus/minus 6,7 mm/mm^2, ein Wert, der etwa doppelt so hoch als der im umgebenden Markparenchym war.

III. Zusammenfassung der Literatur-Ergebnisse

Ansammlungen von Lymphozyten finden sich vor allem im roten Knochenmark; sie gehören zur normalen Ausstattung dieses Organs. Bei bestimmten Krankheiten treten sie stark vermehrt auf. Ihre Häufigkeit ist außerdem beeinflußt von der Untersuchungsmethode, von der Skelettregion, vom Geschlecht und vom Alter: In Markausstrichen werden sie seltener gefunden als in Schnittpräparaten, im Brustbein sind sie am häufigsten, bei Frauen häufiger als bei Männern (1,4:1) und sie nehmen mit dem Alter zu. Der Durchmesser beträgt durchschnittlich 250 $/u$, im Durchschnitt finden sich auf einer Schnittfläche von 2 cm^2 etwas weniger als 2 LN. In einer Biopsie von üblicher Größe wird daher normalerweise höchstens ein LN gefunden. 4 Typen von LN werden beschrieben: Typ A mit Keimzentrum, Typ B regelmäßig scharf-begrenzte LN, Typ C unregelmäßig begrenzte LN und Typ D als völlig unscharf begrenztes Lymphzellinfiltrat. Außer Lymphozyten sind in oder an den LN noch lymphatische Vorstufen, Retikulumzellen, Makrophagen, Plasmazellen und Gewebsmastzellen beteiligt, eosinophile Granulozyten kommen vor allem als Randreaktion vor. Mit Serienschnitten ist eine regelmäßige Lagebeziehung der LN zu einer arteriellen Kapillare bzw. zu der vorgeschalteten Arteriole nachzuweisen. Der Fasergehalt der LN ist etwa doppelt so hoch wie der des umgebenden Markparenchyms, die Anordnung der Fasern ist zentral radial, peripher konzentrisch. Diese Feststellungen schienen erforderlich, um einen Überblick über die bisherigen Kenntnisse zum Vorkommen von LN im KM zu gewinnen und die eigenen Resultate im

speziellen Fall der myeloproliferativen Erkrankung mit dem allgemeinen Stand des Wissens vergleichen zu können. Dies war umso notwendiger, als Ergebnisse zu unserem Thema bisher kaum veröffentlicht wurden.

IV. Häufigkeit der LN bei MPD

Außerhalb der Abteilung aus der diese Untersuchung stammt, beschrieb MAEDA (33) LN unter anderem bei 5 Patienten mit MPD, genauere Ergebnisse zu unserem Thema wurden nur von NIETO (35) mitgeteilt.

NIETO (35) untersuchte 18 Biopsien von Mylofibrose (MF) auf LN, dabei unterteilte er die MF in

1. celluläre Phase (5 Fälle, davon 4 mit LN = 80%),
2. hypocelluläre Phase (5 Fälle, davon 1 mit LN = 20%),
3. MF mit Osteomyelosklerose (OMS) (8 Fälle, davon 1 mit LN = 12%).

Dieser Gruppe stellte er 33 Biopsien von CML gegenüber und entdeckte hier nur in einem Fall LN, wobei dieser Fall wegen der stark vermehrten Faserbildung auch der cellulären MFS-Gruppe hätte zugerechnet werden können.

Bemerkenswerterweise hat schon ROHR 1949 (40) die Marklymphopenie als ein regelmäßiges Vorkomnis bei myeloischer Leukämie bezeichnet, was einer echten Involution des Lymphatischen Gewebes im Knochenmark entspreche.

D. MATERIAL UND METHODEN

1. Patientengut

Unter etwa 30.000 Knochenmarksbiopsien, die bis zum Jahre 1982 in der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik verarbeitet und befundet worden sind, befinden sich 4.890 Biopsien von Patienten mit einer vermuteten oder nachgewiesenen myeloproliferativen Erkrankung. Diese wurden retrospektiv überprüft und die Fälle mit unzureichenden klinischen Angaben oder technisch unzulänglichen Biopsien ausgeschlossen. Nach dieser Auslese verblieben 2860 Patienten in der Studie; bei 378 Patienten lagen mindestens 2 und maximal 7 Kontrollbiopsien vor. Diese Fälle wurden auf Grund der Biopsiebefunde und der klinischen Angaben re-klassifiziert. Die Reklassifikation ergab folgende Gruppen und Patientenzahlen: Polyzythämia vera (PV) = 833; megakaryozytäre Myelose (MegM) = 344; chronische myeloische Leukämie (CML) = 786 und Myelofibrose bzw. Osteomyelosklerose (MF/OMS) = 897.

Die Definition dieser Krankheitsgruppen richtete sich nach folgenden Kriterien:

a) PV

klinisch: Erythrozytenvolumen bzw. Blutvolumen (> 36 ml/kg Körpergewicht bzw. > 76 ml/kg Körpergewicht), ersatzweise Hämoglobin (> 17 g%) oder die Erythrozythenzahl (> 6 Mio/mm^3). Ausschluß von sekundären Ursachen der Erythrozythämie. Histologisch: Myelopoese deutlich vermehrt unter Dominanz der ausreifenden Erythropoese, Fettgewebe vermindert, Siderin vermindert bis fehlend, Sinus hyperplastisch und Spongiosa rarefiziert.

b) MegM reifzellig

Klinisch: Thromzythämie (> 500.000/mm^3), Thrombose- und Blutungsneigung, eventuelle weitere Veränderungen im Blutbild und, zumeist geringer, Milztumor, Ausschluß anderer Grundkrankheiten. Histologisch: Abnorme Proliferation von überwiegend reifen, zumeist hochpolyploiden Megakaryozyten.

MegM unreifzellig

Klinisch: Thrombozythenzahlen im Blut zumeist erniedrigt, sonst wie oben. Histologisch: Abnorme Proliferation von überwiegend unreifen oder pleomorphen Megakaryozyten.

c) CML

Klinisch: Leukämie (> 40.000/mm^3) mit relativer Vermehrung der Granulozyten aller Reifungsstufen, daneben Nachweis des Philadelphia Chromosoms, Verminderung der alkalischen Leukozytenphosphatase, Milzvergrößerung und Anämie, Ausschluß von anderen Krankheiten. Histologisch: extreme Vermehrung von unreifen bis ausreifenden Granulozyten, in charakterisch knochen- und gefäßbezogener Lokalisation, Fettgewebsverminderung, Kapillarhyperplasie und Osteopenie.

d) MF/OMS

Klinisch: keine sicheren Merkmale, häufig Vorgeschichte einer Myeloproliferation, Spleno- und Hepatomegalie, Anämie bis Panzytopenie und ein erythro-leukämisches Blutbild. Aussschluß anderer Krankheiten als Ursache von MF/OMS. Histologisch: Markfibrose, ausgehend von Gefäßen und Megakaryozytennestern, bei Restbezirken einer myeloproliferativen Störung häufig Osteopenie; bei der OMS zusätzlich Geflechtsknochenneubildung.

2. Bioptische Methoden

Insgesamt wurden 3.415 Beckenkammbiopsien ausgewertet, davon zählen zu der PV 1072, MegM 402, CML 893, MF/OMS 1044 Biopsien. Von den Biopsien waren 2.657 (= 78%) durch Myelotomie am vorderen Beckenkamm (Methode nach Burkhardt) entnommen worden; 29% davon waren in der Abteilung, die übrigen 71% von

auswärtigen Kliniken entnommen und zur weiteren Bearbeitung und Beurteilung in die Abteilung eingeschickt worden. Durchschnittlich auswertbare Probengröße: 17x4mm. Die restlichen 754 Biopsien (= 22%) waren auswärts mittels Jamshidi Nadel am hinteren Beckenkamm entnommen worden. Noch akzeptierte auswertbare Biopsiegröße: 6x2mm.

3. Verarbeitung der Biopsien

Die Gewebeproben waren einheitlich in gepufferter Methanol-Formol-Lösung fixiert und unentkalkt in Methylacrylat eingebettet worden. Zur Auswertung standen Semidünnschnitte von 3 µ Dicke in folgenden Färbungen zur Verfügung: Gallaminblau-Giemsa, Gömöri, Ladewig, PAS und Turnbullblau bzw. Berliner Blau (Burkhardt).

4. Auswertung der Präparate

Sämtliche Präparate wurden zunächst mit 10facher Objektivvergrößerung in allen Färbungen durchmustert zur semiquantitativen Erfassung von 17 strukturellen Merkmalen (Tab. 10: IV. Histologie). Sodann wurden alle Präparate in mindestens 2 Färbungen, Gallaminblau-Giemsa und Gömöri, mit 25facher Objektivvergrößerung auf das Vorkommen von LN durchgesehen. LN wurden gezählt und nach 10 semiquantitativen Strukturmerkmalen beurteilt (Tab. 10: Lymphknötchen).

5. Erfassung klinischer Daten

Als klinische Daten wurden in erster Linie die mit der Biopsie zugesandten Angaben verwertet. Zusätzlich wurden die Krankengeschichten der Patienten aus dem Bereich der Münchner Universitätskliniken herangezogen, sowie Arztbriefe und Verlaufsberichte der auswärtigen Patienten. Für die Überlassung dieser Unterlagen und die bereitwillige Erteilung von Auskünften ist der Verfasser zahlreichen Kollegen und Klinikangestellten zu Dank verpflichtet. Die in dieser Studie berücksichtigten klinischen Variablen sind in Tab. 11 zusammengefaßt.

6. EDV-gerechte Datenerfassung

Der Datenerfassungsbogen (s. Abb. 1) wurde in Anlehnung an die in der Abteilung übliche Datenerfassung entwickelt. Er diente zur Primärerfassung aller im Rahmen der Studie interessierenden Angaben und Befunde in einer für die Übertragung auf eine Lochkarte geeigneten Form.

Tabelle 10

IV. Histologie

49	QUA	Biopsiequalität
50	SPO	Spongiosavolumen
51	KNZ	Knochenumbau
52	FAS	Fasern
53	FET	Fettgewebe
54	SID	Siderin
55	SIN	Sinus
56	KAP	Kapillaren
57	NEK	Markzellnekrosen
58	ENT	Entzündungszeichen
59	ITH	Interstit. Thromboz.
60	IHP	Intrasinusoidale Hämatopoese
61	MYE	Reste MPS (MFS + OMS)
62	DIA	Diagnose
63	KLA	Klassifikation
64	HIG	Hist. Gruppe

V. Lymphknötchen

65	LYN	Anzahl
66	LYM	Größe
67	LYG	Form und Begrenzung
68	LYL	Lokalisation
69	LYV	Gefäßbezug
70	LYC	Kapillarreichtum
71	LYI	Dichte der Lymphozyten
72	LYZ	Zellen außer Lymphozyten
73	LYF	Fasergehalt
74	LYR	Randreaktion
75	LYD	Diffus Lymphozyten

Tabelle 11

I. Aufschlüsselung der Variablen (klinische Kriterien)

Nummer	Abkürzung	Beschreibung
1	MH	Myelotomie/Histologie
2 - 6	NUM	Präparatnummer
7	BIN	Biopsienummer
8 - 9	AGE	Alter
10	SEX	Geschlecht
11	KNO	Knochen
12	LNN	Lymphknoten
13	SPL	Milz(größe)
14	HEP	Lebergröße
15	SON	Sonstiger Organbefall
16	STP	Sternalpunktat(befund)

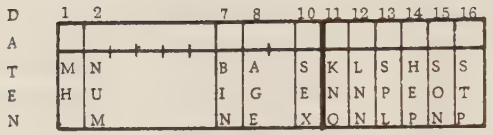
II. Klinik A (Blutbild)

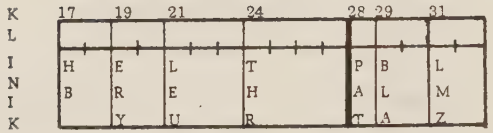
17 - 18	HB	Hämoglobin
19 - 20	ERY	Erythrozyten
21 - 23	LEU	Leukozyten
24 - 27	THR	Thrombozyten
28	PAT	Pathologische Zellen (im Blutbild außer Myeloblasten
29 - 30	BLA	Blasten
31 - 32	LMZ	Lymphozyten

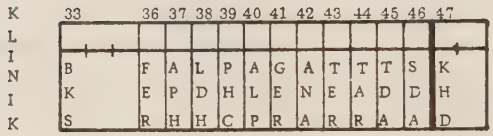
III. Klinik B (Blutwerte)

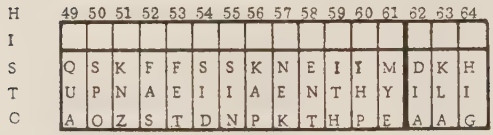
33 - 35	BKS	Blutsenkung
36	FER	Eisen
37	APH	Alkalische Phosphatase
38	LDH	Lactat-Dehydrogenase
39	PHC	Philadelphia-Chromosom
40	ALP	Alk. Leukoz. Phosphatase
41	GER	Gerinnung (Hämostase)
42	ANA	Anamnese von MPS
43	TER	Therapie
44	TAR	Therapieart
45	TDA	Therapiedauer
46	SDA	Symptomdauer
47 - 48	KHD	Klin. Hauptdiagnose

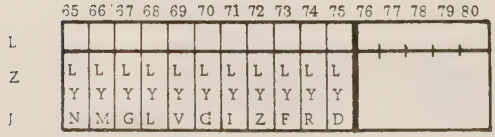
NAME: _____


DATEN
1 2 7 8 10 11 12 13 14 15 16
MH N U M
B I N A G E
S E X
K N O N N L P S P L E P S O N S T P


KLINIK
17 19 21 24 28 29 31
H B
E R Y
L E U
T H R
P A T
B L A
L M Z


KLINIK
33 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47
B K S
F E R
A P H
L D H
P H C
A L P
G E R
A N A
T E R
T A R
T D A
S D A
K H D


HISTO
49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64
Q U A
S P O
K N Z
F A S
F E T
S I D
S I N
K A P
N E K
E N T
I T H
I H P
M Y E
D I A
K L A
H I G


LZJ
65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80
L Y N
L Y M
L Y G
L Y L
L Y V
L Y G
L Y I
L Y Z
L Y F
L Y R
L Y D

7. Statistische Auswertung

Zur technischen Durchführung diente eine Datensichtstation (Typ 8160, System Transdata 810) in unserer Abteilung mit Anschluß über Wählleitung an die Rechenanlage Arabellastraße (Siemens 7.760, Betriebssystem 2000, Version 5.0). Als Programmsystem diente BMDP mit Programm P 2 D - Detaillierte Datenbeschreibung: Anzahl der Fälle, Histogramm, Mittelwert, Standardabweichung, Medianwert, häufigster Wert, Extremwerte, Schiefe und Exzeß, Häufigkeitsverteilung.
Für die Vergleichsstatistik wurde verwendet BMD 3 D zum Gruppenvergleich unklassifizierter Merkmale und das Programm BMD 4 F bei klassifzierten Merkmalen.

D. RESULTATE

I. Häufigkeit

1. nach Gesamtbiopsien und Patienten

Unter den untersuchten Biopsien mit der histologischen Diagnose einer chronischen myeloproliferativen Störung (CMPD) konnten in 669 Fällen von 3415, also in 20%, Lymphzell-Ansammlungen (LN) gefunden werden. Geht man von der Patientenzahl aus, zeigten 563 von insgesamt 2846, das sind ebenfalls 20%, LN.

2. nach Alter und Geschlecht

Bei Patienten, die weniger als 40 Jahre alt waren, fanden sich nur in 13% LN, bei Patienten über 40 Jahren dagegen in 21%. Keine der acht Biopsien von Patienten unter 10 Jahren enthielt ein LN, bis zum 20.Lebensjahr nur 2 von 40, also nur 5%. Die absolut größte Anzahl von Biopsien mit LN, nämlich 208, wies die Patientengruppe der 7.Lebensdekade auf, allerdings waren in dieser Gruppe auch die meisten Biopsien, 1054 Fälle, vorhanden. LN waren demnach in 20% nachweisbar. Relativ am meisten LN, 26% beinhaltete die Biopsiegruppe der 71-80jährigen. Wie aus der Tab. 12/I zu ersehen ist, nehmen also LN mit dem Alter zu. Schlüsselt man das Auftreten von LN nach dem Geschlecht auf, so dominiert nach Tab. 12/II das weibliche. In den 1634 Biopsien von weiblichen Patienten waren LN in 348 Fällen nachweisbar, d.h. in 21%, dagegen lagen von den 1759 Biopsien männlicher Patienten nur bei 317 der Fälle LN vor, also in 18%. Die LN-Häufigkeit zwischen Biopsien von Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts verhält sich daher wie 46 zu 54 oder wie 1:1,2.

Tabelle 12

I) Alters- und Geschlechtsverteilung

a) Basisstatistik (BMD 2D)

	Alter	Anzahl der Biopsien	davon LN in %
	- 10 J.	8	0 %
	11 - 20 J.	32	6 %
	21 - 30 J.	113	10 %
	31 - 40 J.	242	16 %
	41 - 50 J.	485	16 %
	51 - 60 J.	758	21 %
	61 - 70 J.	1054	20 %
	71 - 80 J.	605	26 %
	≥ 81 J.	59	19 %
)	- 20 J.	40	5 %
)	21 - 40 J.	355	14 %
)	41 - 60 J.	1243	19 %
)	≥ 61 J.	1718	22 %
	≤ 40 J.	395	13 %
	> 40 J.	2961	21 %

b) Vergleichsstatistik

	ohne LN	mit LN
Biopsien	1707	661
Mittelwert (= Alter in Jahren bei Biopsie	58	61
Standardabweichung	14	13
Minimum	2	11
Maximum	88	87

Levene Test, F-Wert=15,56, p=0,0001

II) Geschlecht LN

a) Basisstatistik (BMD 2D)

männlich	1759	18%
weiblich	1634	21%

b) Vergleichsstatistik (BMD 4F)

Pearson Chisquare Test, x^2=5,819, p=0,0159

3. nach klinischen Kriterien

a) nach klinischer Differentialdiagnose der MPD

Korrelation besteht zwischen der Häufigkeit von LN in der Biopsie und der klinischen Diagnose aus dem Rahmen der CMPD (Tab. 13). So enthielten 1028 Biopsien von Patienten mit der klinischen Diagnose einer Polycythämia vera in 276 Fällen = 27% LN, während von 725 Biopsien von Patienten mit der Diagnose CML nur 49 = 8% ein LN aufwiesen. Von 292 Biopsien bei primärer Thrombozythämie hatten 61 = 21% LN, von 720 mit Myelofibrose-Osteomyelosklerose, 127 = 18%.

b) nach Krankheitsdauer

Nach der Dauer der myeloproliferativen Erkrankung verändert sich das Auftreten von LN (Tab. 14). So zeigten 401 Biopsien bei Patienten ohne vorbekannte CMPD mit einer Symptomdauer der CMPD unter einem Monat nur in 60 Fällen = 15% LN. Bei 1937 Biopsien von Patienten mit einer längeren Erkrankungs- bzw. Symptomdauer bis zu fünf Jahren fanden sich in 417 Fällen = 22% LN. Bei noch längerem Krankheitsverlauf sank die Anzahl der Biopsien mit LN wieder auf 17% (106 von 632); in 41 Biopsien von Patienten mit seit über 20 Jahren vorbekannter CMPD fanden sich nur in 5 Fällen = 12% LN.

c) nach Organveränderung

Keine Beziehung besteht zwischen der Häufigkeit von LN und klinisch bekannten Veränderungen der lymphatischen Organe. Von 2846 Biopsien bei Patienten ohne Anhalt für Lymphknotenvergrößerung enthielten 565 Fälle = 20% LN, dagegen von den 210 Biopsien bei Patienten mit Lymphknotenvergrößerung nur 37 = 18% LN. Die 861 Biopsien von Patienten mit normaler Milzgröße wiesen in 179 Fällen = 21% LN auf; 1208 Biopsien der Patienten mit mäßiger Vergrößerung der Milz hatten in 265 Fällen = 22% LN; 989 Biopsien stammten von Patienten mit über Handbreit vergrößerter Milz, hier zeigten sich in 159 Fällen = 16% LN. 73 Biopsien kamen von Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Biopsie die Milz bereits entfernt war, hier fanden sich LN in 14 Fällen = 19%. Die Leber war bei den Patienten von 1401 Biopsien nicht vergrößert, davon traten in 306 Fällen = 22% LN auf, von 1456 Biopsien von Patienten mit mäßiger Lebervergrößerung kamen in 250 Fällen = 17% LN vor, von 232 Biopsien von Patienten mit hochgradiger Lebervergrößerung fanden sich 54 Fälle = 23% mit LN.

d) nach peripherem Blutbild

Beziehungen zwischen Blutbildveränderungen und LN im Knochenmark bestehen nur hinsichtlich der Gesamt-Leukozytenzahl und des relativen Anteils der Lymphozyten (Tab. 15).

Tabelle 13

Häufigkeit LN nach klinischer Diagnose der MPD

	Biopsien	mit LN	in %
PV	1028	276	27
CML	725	49	7
PT	292	61	21
MF/OMS	720	127	18

Tabelle 14

Häufigkeit LN nach Krankheitsdauer *)

a) Basisstatistik (BMD 2 D)

Dauer	Biopsien	mit LN in %
0 Monat	183	15
< 1 "	218	15
1 - 3 "	420	22
3 - 6 "	304	20
6 - 12 "	293	21
1 - 5 Jahre	920	22
5 - 10 "	364	18
10 - 20 "	227	16
> 20 "	41	12
< 1 Monat	401	15
1 Monat — 5 Jahre	1937	22
> 5 Jahre	632	17

b) Vergleichsstatistik (BMD 4F)

PEARSON CHISQUARE $x^2 = 14,773$

$p = 0,0637$

*) Krankheitsdauer = Zeit vom Auftreten der ersten MPD krankheitsspezifischen Symptome bis zum Zeitpunkt der Biopsie

Bei 3172 Biopsien war der Hämoglobinwert der Patienten zur Zeit der Biopsie bekannt, der Mittelwert betrug 13,5 g% bei allen, bei denen mit LN 14 g%, bei denen ohne 13,3 g%.

Die Erythrozytenzahl pro Kubikmillimeter belief sich bei allen mitgeteilten 3037 Fällen auf 4,7 Millionen im Mittel, bei denen mit LN auf 5,0 Millionen, bei denen ohne LN auf 4,7 Millionen.

Die Anzahl der Thrombozyten/mm^3 lag bei allen 3048 Biopsiefällen - mit bekanntem Wert - im Mittel bei 350.0000, bei denen mit LN bei 358.000, bei denen ohne LN bei 346.000.

Die Leukozytenzahl/mm^3 war bei 3184 Biopsiefällen bekannt, als Mittelwert bei allen errechnete sich 27.300, bei denen mit LN 14.200, bei denen ohne 30.500; hier bestand also ein deutlicher Unterschied.

Die relative Lymphozytenzahl im Differentialblutbild (Tab. 16)zeigte eine Relation zum Auftreten von LN in den Biopsien. 1289 Biopsien stammten von Patienten mit weniger als 15 Relativprozent Lymphozyten, davon enthielten nur 211 der Biopsien = 16% LN. Von 685 Biopsien der Patienten mit 15-23 Relativprozent Lymphozyten kamen bei 141 Biopsien = 21% LN vor. Die 723 Biopsien der Patienten mit mehr als 23 Relativprozent Lymphozyten hatten in 194 Fällen = 26% LN.

e) nach Biochemie (Tab. 17).

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (nach Westergren) zeigt keine Beziehung zu LN.

Die alkalische Phosphatase war im Normbereich bei Patienten von 1213 Biopsien, von denen 251 = 21% LN enthielten, sie war erhöht bei Patienten von 753 Biopsien, von denen nur 119 = 16% LN zeigten.

Die Lactatdehydrogenase lag im Normbereich bei Patienten von 535 Biopsien, von denen 126 = 24% LN auffinden ließen. Sie war erhöht bei Patienten von 1151 Biopsien, von denen nur in 201 Fällen = 17% LN sich darstellten.

Der Serumeisenwert der Patienten war insgesamt bei 1392 Biopsien bekannt. Normales oder erniedrigtes Serumeisen bestand bei Patienten von 1118 Biopsien, davon wiesen 215 = 19% LN auf. Erhöhtes Serumeisen hatten Patienten von 279 Biopsien, von denen sich in 71 = 25% Fällen LN fanden.

f) nach Therapie, -art, -dauer

Unter Therapie nahmen LN ab (Tab. 18). Patienten, die zum Zeitpunkt der Probenentnahme noch keine für MPD spezifische zytostatische Therapie erhalten hatten, wurden 2226 Biopsien entnommen, davon enthielten 503 = 23% LN. 890 Biopsien stammten von Patienten, die zum Zeitpunkt der Probenentnahme

Tabelle 15

Blutbild bei Biopsien ohne und mit LN (Basisstatistik BMD 2D)

	ohne LN	mit LN
1) Hb in g%		
Biopsien	2428	609
Mittelwert	13,3	14,0
Standartabweichung	4,8	5,4
Minimum	3,0	3,0
Maximum	37,0	29,0
2) Erythrozyten in Millionen/mm^3		
Biopsien	2428	609
Mittelwert	4,659	4,977
Standartabweichung	1,8	2,1
Minimum	0,9	0,8
Maximum	9,8	9,8
3) Leukozyten in Tsd/mm^3		
Biopsien	2554	630
Mittelwert	30,503	14,248
Standardabweichung	54,836	20,964
Minimum	1,000	1,000
Maximum	901,000	299,000
4) Thrombozyten in Tsd/mm^3		
Biopsien	2435	613
Mittelwert	346	358
Standardabweichung	361	349
Minimum	2	2
Maximum	4000	3256

Tabelle 16

Relative Lymphozytenzahl im Differentialblutbild bei Biopsien ohne und mit LN

a) Basisstatistik (BMD 2D)

	Biopsien	mit LN in %
< 15% LZ	1289	16
15 - 23% LZ	685	21
> 23% LZ	723	26

b) Vergleichsstatistik (BMD 3D)

	ohne LN	mit LN
Biopsiezahl	2174	541
Mittelwert (= rel% LZ)	18	22
Standardabweichung	14	16
Minimum	0	0
Maximum	90	94

Levene Test, F-Wert = 10,20

p = 0,0014

Tabelle 17

Serumwerte bei Biopsien ohne und mit LN (Vergleichsstatistik)

1) BKS (Westergren, 2 Stundenwert) (BMD 3D)

	ohne LN	mit LN
Biopsiezahl	2149	535
Mittelwert	46	43
Standardabweichung	47	50
Minimum	0	0
Maximum	193	176

Levene Test, F-Wert = 4,39
p = 1,2682

2) Alkalische Phosphatase (BMD 4F)

	Biopsien	mit LN in %
normal	1213	21
erhöht	753	16

Pearson Chisquare, x^2 = 4,39
p = 0,0066

3) Lactatdehydrogenase (BMD 4F)

normal	535	24
erhöht	1151	17

Pearson Chisquare, x^2 = 8,958
p = 0,0028

4) Eisen (BMD 4F)

normal	364	19
vermindert	759	19
erhöht	279	25

Pearson Chisquare, x^2 = 5,331
p = 0,0696

Tabelle 18

MPD-spezifische-Therapie vor Biopsie und LN-Häufigkeit

I) Basisstatistik (BMD 2D)

1.) Therapie (MPD spezifisch)

	Biopsien	mit LN in %
keine Therapie (evtl. Aderlaß)	2226	23
Therapie	890	13
2) Therapieart		
Aderlaß	242	29
Radiophosphor (P_{32})	284	22
Myleran	366	7
andere Zytostatika-Mono-Therapie	86	17
Polychemotherapie	45	9
Bestrahlung	41	12
P_{32} und Myleran	24	8
andere Kombination	37	5
3) Therapiedauer		
< 1 Monat	215	23
1 - 3 "	136	21
3 - 6 "	86	15
6 - 12 "	139	12
1 - 5 Jahre	318	13
5 - 10 "	92	13
10 - 20 "	44	20
> 20 "	5	0

II) Vergleichsstatistik (BMD 4F)

keine Therapie	1990	22
Therapie	1139	17

Pearson Chisquare, $x^2 = 11,712$

$p = 0,0006$

Tabelle 19

Häufigkeit LN nach Biopsiegröße

Biopsiefläche	Biopsien	mit LN in %	mit 4 LN in %
< 20mm^2	635	8	1
20 - 40mm^2	1073	18	3
> 40mm^2	1682	26	6

schon zytostatisch behandelt waren, hier traten nur in 120 Fällen = 13% LN auf. Mit der Dauer der Zytostatika-Therapie nahmen LN ebenfalls ab. Unter einem Monat behandelte Patienten hatten in 50 von 215 Biopsien = 23% LN, entsprechend der LN-Häufigkeit von nicht therapierten Patienten. Bei Zytostatika-Therapie von länger als einem Monat und kürzer als einem Vierteljahr fanden sich in 28 von 136 Biopsien LN, also in 21%, zwischen einem Viertel- und einem halben Jahr in 13 von 86 Fällen, also nur mehr in 15%. Bei einer Therapiedauer über einem halben Jahr enthielten nur noch 77 von 598 Biopsien = 13% LN.

4. nach Biopsiegröße

Die untersuchten Biospien wurden in drei Größen eingeteilt nach der Fläche der auswertbaren Mark- und Spongiosaräume:
Gruppe A wurden Flächen über 40mm^2 zugeordnet,
Gruppe B Flächen größer als 20mm^2 und kleiner als 40mm^2,
der Gruppe C Flächen, die kleiner waren als 20mm^2

Wie die Tab. 19 zeigt, nimmt der Befund von LN fast proportional (8:18:26=4:9:13 1:2:3) mit der Durchschnittsfläche der Biopsie (15:30:45=1:2:3) zu.

Es nimmt auch die Anzahl LN mit der Fläche zu. So fanden sich mehr als ein solitäres LN in Gruppe A in 14% (220 von 1690), in Gruppe B in 7% (69 von 1015), in Gruppe C nurmehr in 3% (19 von 635). Mehr als 3 LN bestanden bei A in 6% (98 von 1690), bei B in 3% (26 von 1015), bei C in 1% (6 von 635). Mehr als 7 LN ließen sich auffinden bei A in 2% (34), bei B in 0,6% (6), bei C in 0,3% (2).

II. Strukturformen der LN

1) Strukturmerkmale der LN

a) Übersicht

Die Strukturform der LN wurde histologisch untersucht nach folgenden Kriterien: Anzahl bzw. Dichte, Größe, Lokalisation, Kapillargehalt, Gefäßbezug, andere Zellen als LZ innerhalb der LN, Randreaktion, LZ-Dichte in den LN und Fasergehalt. In einem zweiten Schritt wurden nach der Begrenzung der LN verschiedene LN-Typen gebildet und deren Strukturformen miteinander verglichen.

Tabelle 20

Strukturformen (I) der LN, Dichte, Größe und Lage

1) LN Dichte (= LN-Anzahl pro Biopsie) von allen Biopsien mit LN in %

LN-Anzahl	Biopsien	%
1	347	52
2	120	18
3	62	9
4	38	6
5	31	5
6	14	2
7	9	1
$\geq$ 8	44	7
1 - 3	529	79
$\geq$ 4	136	21

2) LN Größe (= größter LN-Durchmesser) von allen Biopsien mit LN in %

LN-Größe	Biopsien	%
"kleine LN" = $<$ 0,3mm	409	62
"mittelgroße LN = 0,3 - 0,7mm	220	33
"große LN = $>$ 0,7mm	35	5

3) LN-Lage (= zu Knochenbälkchen) von allen Biopsien mit LN in %

LN-Lage	Biopsien	%
zentrale Lage	478	72
endostale Lage	144	22
gemische Lage	39	6

b) Dichte der LN (Tab. 20/1)

Als Maß der Dichte der LN wurde die Anzahl der LN pro Biopsie erfaßt. Dabei zeigte sich (Tab. 20/1), daß in über der Hälfte der Biopsien mit LN nur ein einziges solitäres LN aufzufinden war. Zwei LN pro Biopsie traten in 18% auf, drei LN in 9%, mit abnehmender Häufigkeit bis zu sieben LN in nur noch 1%, größer war dann wieder die Gruppe mit acht oder mehr LN in 7% der Biopsien mit LN. Zog man die Fälle mit vier oder mehr LN zusammen, im Sinne einer nodulären lymphoiden Hyperplasie, so bestand sie in 21% oder in ca. jeder fünften Biopsie mit LN.

c) Größe der LN (Tab. 20/2)

Als Maß der Größe der LN diente der weiteste Durchmesser des größten LN pro Biopsie; er lag zwischen 0,08mm und 2,5mm, im Durchschnitt bei 0,34mm. Drei LN-Größenklassen wurden unterschieden:

1) "Kleine LN" mit größtem LN-Durchmesser kleiner 0,3mm, also von 0,08 bis 0,29mm, durchschnittlich 0,20mm.
2) "Mittelgroße LN" mit größtem LN-Durchmesser von 0,30 bis 0,70mm, Durchschnittsdurchmesser 0,50mm.
3) "Große LN" mit größtem LN-Durchmesser von mehr als 0,70mm, also von 0,71 bis 2,5mm, durchschnittlich 1mm.

Von den Biopsien mit LN zeigten 62% "kleine LN", 33% "mittelgroße LN" und 5% "große LN" (Tab. 20/2). Die LN-Anzahl nahm mit der LN-Größe zu. So fanden sich vier oder mehr LN bei den kleinen LN nur in 12%, bei den mittelgroßen in 29% und bei den großen LN sogar in 53% der Biopsien der jeweiligen LN-Größenklassen.

d) Lokalisation der LN (Tab. 20/3)

Die LN fanden sich in den Markräumen in unterschiedlicher Lage. Drei verschiedene Lagen wurden unterschieden: 1. zentral im Markraum ohne erkennbaren Lagebezug zu einem Knochenbälkchen, 2. nahe der Knochenoberfläche und 3. sowohl zentrale als auch knochennahe Lage. Es überwog (Tab. 20/3) in 72% die zentrale Position; nur 22% der LN lagen am Knochen und nur in 6% der Biopsien waren LN sowohl zentral als auch am Knochen zu finden.

e) Kapillaren innerhalb der LN (Tab. 21/1)

Zum Vergleich der Beziehung zwischen LN und Markkapillaren wurden drei Gruppen unterschieden:

1. Keine Kapillare innerhalb von LN

Tabelle 21

Strukturformen (II) der LN
Kapillargehalt und Lage an Gefäßen

1) LN-Kapillargehalt (= Kapillaren in LN) von allen Biopsien mit LN in %

LN-Kapillaren	Biopsien	%
keine Kapillaren	35	5
einige Kapillaren	443	68
sehr viele Kapillaren	182	27

2) LN Gefäßbezug (= LN grenzen an Gefäße) von allen Biopsien mit LN in %

a) mit Kombination		
kein Gefäßbezug	208	32
zu Sinus (Sin)	184	28
" Kapillaren (Kap)	107	16
" Arterien oder Arteriolen (Art)	4	1
" Sin und Kap	135	20
" Sin und Kap und Art	22	3
b) insgesamt nach einzelner Gefäßart		
kein Gefäßbezug	208	32
zu Sinus	341	51
" Kapillaren	264	39
" Arterien oder Arteriolen	26	4

2. Ein bis mehrere Kapillaren in LN, mit einem durchschnittlichen Abstand der getroffenen Kapillaren zueinander von mindestens 0,1mm.
3. Kapillarreiche LN mit einem Abstand der Kapillaren zueinander unter 0,1mm.

Es überwog die zweite Gruppe (Tab. 21) mit mäßigem Kapillargehalt mit 68%; kapillarreiche LN entsprechend der dritten Gruppe fanden sich in 27% und völliges Fehlen von Kapillaren zeigten nur 5% der Biopsien mit LN.

f) Gefäßbezug der LN (Tab. 21/2)

Die LN grenzten oft an Gefäße, zur Beurteilung des Gefäßbezuges wurden sechs Gruppen gebildet: 1) LN, die in dem Biopsieschnitt an keinem Gefäß lagen. 2) LN, die unmittelbar am Sinus, 3) an Kapillaren (ohne sie zu umschließen), 4) an Arterien oder Arteriolen angrenzten. 5) LN, die mit Sinus und zusätzlich Kapillaren oder 6) mit Sinus und Kapillaren und Arterien bzw. Arteriolen zusammenhingen. In ca. einem Drittel der Biopsien mit LN zeigten die LN keine Lagebeziehung zu einem Gefäß. Nur am Sinus (Tab. 21/2a) lagen die LN in 28%, nur an Kapillaren 16%, nur an Arterien oder Arteriolen nur 1%. Bei einem Viertel der Biopsien mit LN fanden sich schließlich die LN an mehreren Gefäßen. Zusammenfaßt (Tab. 21/2b) wiesen also die Hälfte der LN eine perisinuöse, 40% der LN eine perikapilläre und 4% eine periarterielle oder periarterioläre Lage auf.

g) Zellen außer LZ in LN (Tab. 22/1)

Abgesehen von Lymphozyten und den Endothelzellen der erwähnten Kapillaren traten oft andere Zellen in unterschiedlichem Ausmaß innerhalb der LN in Erscheinung. Es wurden rein lymphozytäre LN unterschieden von LN mit zusätzlichen Zellen; unter diesen waren Plasmazellen, Gewebsmastzellen, Retikulum- oder vergrößerte Endothelzellen, lymphatische Vorstufen und Epitheloid- oder Riesenzellen vertreten. In einigen Fällen enthielten die LN auch mehrere Zellarten zugleich, wie Plasmazellen und Gewebsmastzellen, zusätzlich Retikulumzellen oder obendrein noch lymphatische Vorstufen, also außer LZ noch vier verschiedene Zellarten. Fast ein Viertel der LN enthielten außer LZ und eventuellen unauffälligen Kapillarendothelzellen keine anderen Zellen, 71% der LN zeigten eine andere, 6% mehrere andere Zellarten (Tab. 22/1a). Von den Zellen insgesamt (Tab. 22/1b) fanden sich am häufigsten Retikulum- oder vergrößerte Endothelzellen, nämlich fast in der Hälfte aller LN, danach Plasmazellen in knapp einem Fünftel der LN, Gewebsmastzellen in ca. jedem zehnten LN. Lymphatische Vorstufen waren nur in 6%, Epitheloid- oder Riesenzellen nur in 3% der LN aufzufinden.

Tabelle 22

Strukturformen (III) der LN
LN-Zellen außer LZ und Randreaktion

1) LN-Zellen außer LZ (= Zellen in LN = LZ) von allen Biopsien mit LN in %

a) mit Kombinationen

	Biopsien	%
keine anderen Zellen außer LZ	152	23
vergrößerte Endothel- oder Retikulum-zellen (= Rez)	291	44
Plasmazellen (= Plz)	86	13
Gewebsmastzellen (= Gmz)	41	6
lymphatische Vorstufen (= Lyb)	31	5
Epitheloid- oder Riesenzellen	18	3
Plz und Gmz	19	3
Plz und Gmz und Rez	16	2
Plz und Gmz und Rez und Lyb	7	1

b) insgesamt nach einzelner Zellart

keine anderen Zellen außer LZ	152
Vergrößerte Endothel- oder Retikulum-zellen	314
Plasmazellen	128
Gewebsmastzellen	83
Lymphatische Vorstufen	38
Epitheloid- oder Riesenzellen	18

2.) LN-Randreaktion (= Zellvermehrung um LN) von allen Biopsien mit LN in %

a) einschließlich Kombinationen

	Biopsien	%
keine Randreaktion	293	44
Eosinophile Granulozyten (= Eos)	101	15
Gewebsmastzellen (= Gmz)	80	12
Myelopoese	75	11
Plasmazellen (= Plz)	34	5
Makrophagen (= Mak)	3	1
Plz und Gmz	39	6
Plz und Gmz und Mak und Eos	36	6

b) getrennt nach Zellart

keine Randreaktion	293
Gewebsmastzellen	155
Eosinophile Granulozyten	137
Plasmazellen	109
Myelopoese	75
Makrophagen	39

Tabelle 23

Strukturformen (IV) der LN
LZ-Anordnung und Fasern in LN

1) LZ-Anordnung in LN (= LZ-Dichte in LN) von allen Biopsien mit LN in %

LZ Anordnung in LN	Biopsien	%
LZ dicht und homogen	342	51
LZ locker und homogen	250	38
LZ locker und inhomogen	47	7
LZ-Wall um Keimzentrum	25	4

2) Fasern in LN (= Fasergehalt der LN) von allen Biopsien mit LN in %

Fasergehalt der LN	Biopsien	%
keine Fasern erkennbar in LN	45	7
feine zarte Retikulinfasern in LN	509	77
grobsträhnige Kollagenfasern in LN	109	16

h) Randreaktion der LN

Die LN waren oft von Ansammlungen anderer Zellen umgeben: Plasmazellen, Gewebsmastzellen, Makrophagen, Myelopoese - hier zumeist auffällig zelldichte Megakaryozytopoese - und eosinophilen Granulozyten. In einigen Fällen waren zugleich mehrere Zellarten um die LN deutlich vermehrt, Plasmazellen und Gewebsmastzellen oder noch zusätzlich Makrophagen und eosinophile Granulozyten. In 44% oder knapp der Hälfte fehlte eine zelluläre Randreaktion um LN; mehrere Zellen zugleich (Tab. 22/2a) traten in 12% auf. Von den Zellarten fanden sich insgesamt (Tab. 22/2b) am häufigsten Gewebsmastzellen mit 24%, dann eosinophile Granulozyten mit 21%, Plasmazellen mit 17%, seltener auffallend gesteigerte Myelopoese mit 11% und Makrophagen mit 7%, isoliert jedoch nur mit 1% der Biopsien mit LN als Randreaktion um LN.

i) LZ-Anordnung der LN

Es wurden zelldichte von lockeren LN unterschieden; die LZ waren entweder gleichmäßig oder ungleichmäßig angeordnet, so oft zentral dichter und peripher lockerer oder umgekehrt. Zusätzlich fand sich manchmal ein dichter Randwall von LZ um ein Keimzentrum. Gut die Hälfte der LN (Tab. 23/1) zeigte dabei eine dichte homogene Anordnung der LZ, am zweithäufigsten mit 38% fand sich ein lockeres und homogenes Verteilungsmuster der LZ, nur in 7% waren die LZ locker und inhomogen gelagert, in 4% bestand ein Keimzentrum.

j) Fasern der LN

Die LN waren zumeist von Fasern durchzogen; das Ausmaß der Fasern lag dabei deutlich über dem der Markräume. Es ließen sich zwei Faserarten unterscheiden: Zum einen zarte feine Retikulinfasern, die ein lockeres Maschenwerk bildeten und zentral ungleichmäßig eher radiär, peripher ungleichmäßig eher zirkulär verliefen. Zum anderen fanden sich grobsträhnige Kollagenfasern, deren Anordnungsmuster unregelmäßig war. Keine Faservermehrung (Tab. 23/2) ließ sich nur in 7% der LN finden, davon gehörten über drei Viertel zur Gruppe der kleinen LN. Feine Retikulinfasern fanden sich mit Abstand am häufigsten, in 77% der Fälle, grobsträhnige Kollagenfasern durchzogen in 16% die LN, bezogen auf die Biopsien mit LN.

2) LN-Typen

a) Einteilung der LN-Typen

Ein Hauptunterscheidungsmerkmal der LN stellte das Keimzentrum dar, ein weiteres die Form und Begrenzung der LN. Nach Hashimoto unterschieden wir vier Hauptformen der LN:

Typ A = alle LN mit Keimzentrum

Typ B = rund geformte und scharf begrenzte LN ohne Keimzentrum

Typ C = unregelmäßig geformte, aber noch scharf begrenzte LN ohne Keimzentrum

Typ D = unregelmäßig geformte und völlig unscharf begrenzte LN ohne Keimzentrum.

Daneben erfaßten wir noch einzelne diffus verstreute LZ, nicht in Knötchen oder Infiltrationsform, sondern diffus locker verstreut angeordnet.

b) Häufigkeit der LN-Typen

Gewöhnlich waren die LN einer Biopsie einem LN-Typ zuzuordnen, lagen mehrere Typen in ein und derselben Biopsie vor, so wurde diese dem überwiegenden LN-Typ zugeteilt (Tab. 24/1).

Typ A fand sich in 25 Biopsien, das waren 4% der Biopsien mit LN und 0,7% aller Biopsien; es war somit der seltenste LN-Typ.

Typ B war enthalten in 238 Biopsien, das entsprach 35% der Biopsien mit LN und 7% aller Biopsien ; er war hiermit der zweithäufigste LN-Typ.

Typ C herrschte vor in 277 Biopsien, das waren 42% der Biopsien mit LN und 8% aller Biopsien; er war also der häufigste LN-Typ.

Typ D lag vor in 126 Biopsien, was 19% der Biopsien mit LN bzw. 4% aller Biopsien entsprach; es war also der zweitseltenste Typ.

Diffus einzeln verstreute LZ (Tab. 24/2a) konnten in 161 Biopsien ausgemacht werden, das waren knapp 5% aller Biopsien, dabei traten sie in Biopsien ohne LN nur in 2% auf, dagegen in Biopsien mit LN in 16%. Die einzelnen LN-Typen zeigten dabei in verschiedenem Ausmaß zusätzlich diffuse LN (Tab. 24/2b), am häufigsten Typ D mit 39%, Typ A und Typ C mit 12%, am seltensten Typ B mit nur 7%.

c) Strukturformen der LN-Typen

In den Tabellen 25 bis 28 sind die Strukturmerkmale der einzelnen LN-Typen von A bis D in Prozent der Biopsien mit dem jeweiligen LN-Typ aufgeführt: Je mehr LN in einer Biopsie vorkommen, desto häufiger sind sie unregelmäßig geformt und unscharf begrenzt (Tab. 25/1).

Tabelle 24

1) LN-Typen

Anteil an allen Biopsien mit LN in %

LN-Typ	Biopsien	%
LN-Typ A	25	4
LN-Typ B	236	35
LN-Typ C	277	42
LN-Typ D	126	19

2) LZ diffus

a) bei allen Biopsien mit LN und ohne LN in %

	mit LZ diffus	%
Biopsien mit LN (n=669)	104	16
Biopsien ohne LN (n=2737)	57	2

b) bei allen Biopsien mit LN vom jeweiligen LN-Typ in %

LN Typ	LN-Typ A n = 25	LN-Typ B n = 236	LN-Typ C n = 277	LN-Typ D n = 126
zusätzliche diffuse LZ	12	7	13	39

Tabelle 25

Strukturformen (I) der LN-Typen
Dichte, Größe, Lage der LN von den Biopsien der einzelnen LN-Typen in %

LN-Typ	LN-Typ A (n=25)	LN-Typ B (n=236)	LN-Typ C (n=277)	LN-Typ D (n=126)
1) LN-Anzahl (pro Biopsie)				
1	52	63	51	39
2	16	16	21	14
3	4	9	12	7
4	0	3	9	6
5	4	2	4	11
6	8	1	1	3
7	0	2	0	2
$\geq$ 8	16	4	2	18
1 - 3	72	88	84	60
$\geq$ 4	28	12	16	40
2) LN-Größe (größter Durchmesser)				
$<$ 0,3 mm	28	69	66	44
0,3 - 0,7 mm	60	29	33	36
$>$ 0,7 mm	12	2	1	20
3) LN-Lokalisation (zum Bälkchen)				
zentral	64	71	76	67
endostal	28	25	20	20
gemischt	8	4	4	13

Tabelle 26

Strukturformen (II) der LN-Typen
Kapillargehalt und Gefäßbezug von den Biopsien der einzelnen LN-Typen in %

LN-Typ	LN-Typ A (n=25)	LN-Typ B (n=236)	LN-Typ C (n=277)	LN-Typ D (n=126)
1) LN-Kapillaren				
keine Kapillaren	16	6	4	3
einige Kapillaren	72	67	70	60
sehr viele Kapillaren	12	26	26	37
2) LN-Gefäßbezug				
a) mit Kombinationen				
kein Gefäßbezug	60	33	27	33
zu Sinus (Sin)	8	28	33	22
" Kapillaren (Kap)	8	16	17	16
" Arterien oder Arteriolen (Art)	0	0	1	1
" Sin und Kap	16	21	20	20
" Sin und Kap und Art	8	2	2	8
b) insgesamt nach einzelner Gefäßart				
kein Gefäßbezug	60	33	27	33
zu Sinus	32	51	55	50
" Kapillaren	32	39	39	44
" Arterien oder Arteriolen	8	2	3	9

Tabelle 27

Strukturformen (III) der LN-Typen
LN-Zellen außer LZ und Randreaktion bei den einzelnen LN-Typen
in %

LN-Typ	LN-Typ A (n=25)	LN-Typ B (n=236)	LN-Typ C (n=277)	LN-Typ D (n=126)
1) LN-Zellen außer LZ				
a) mit Kombinationen				
keine anderen Zellen außer LZ	0	30	20	21
vergrößerte Endothel- und Retikulumzellen (=Rez)	64	47	50	35
Plasmazellen (=Plz)	0	12	15	14
Gewebsmastzellen (=Gmz)	8	6	7	5
lymphatische Vorstufen (=Lyb)	24	2	2	12
Plz und Gmz	0	2	2	8
Plz und Gmz und Rez	4	1	3	3
Plz und Gmz und Rez und Lyb	0	0	1	2
b) insgesamt nach einzelner Zellart				
keine anderen Zellen außer LZ	0	30	20	21
vergrößerte Endothel- und Retikulumzellen	68	48	54	40
Plasmazellen	4	15	20	27
Gewebsmastzellen	12	9	12	18
lymphatische Vorstufen	24	2	3	14
2) LN-Randreaktion				
a) mit Kombinationen				
keine Randreaktion	36	43	46	45
eosinophile Granulozyten (=Eos)	20	19	15	8
Gewebsmastzellen (=Gmz)	12	10	13	14
Myelopoese	8	12	11	13
Plasmazellen (=Plz)	4	3	5	8
Makrophagen (=Mak)	0	1	0	1
Plz und Gmz	8	6	4	10
Plz und Gmz und Mak und Eos	12	7	5	2
b) insgesamt nach einzelner Zellart				
keine Randreaktion	36	43	46	45
Gewebsmastzellen	32	23	22	26
eosinophile Granulozyten	32	26	20	10
Plasmazellen	24	16	14	20
Myelopoese	8	12	11	13
Makrophagen	12	8	5	3

Tabelle 28

Strukturformen (IV) der LN-Typen
LZ-Anordnung und Fasern in LN von den Biopsien der einzelnen LN-Typen in %

LN-Typ	LN-Typ A (n=25)	LN-Typ B (n=236)	LN-Typ C (n=277	LN-Typ D (n=126)
1) LZ-Anordnung in LN				
LZ dicht und homogen	0	68	54	25
LZ locker und homogen	0	31	43	45
LZ locker und inhomogen	0	1	3	30
LZ-Wall und Keimzentrum	100	0	0	0
2) Fasergehalt in LN				
keine Fasern	20	9	4	7
zarte Retikulinfasern	68	82	79	63
grobe Kollagenfasern	12	9	17	30

Je größer die LN, desto häufiger eine unregelmäßige Form und unscharfe Begrenzung (Tab. 25/2).
Eine Beziehung zwischen LN-Typ und der Lage war nicht nachzuweisen (Tab. 25/3).
Die LN-Typen ohne Keimzentrum sind durchschnittlich kapillarreicher (Tab. 26/1). Die LN-Typen zeigten einen Lagebezug zu Gefäßen (Tab. 26/2a). LN ohne Keimzentrum liegen etwa doppelt so häufig in enger Nachbarschaft zu Gefäßen als solche mit Keimzentrum (Tab. 26/2b).

Die LN mit Keimzentrum unterscheiden sich vor allem durch den hohen Anteil unreifer Lymphozyten, und durch stärkere Beimischung von Endothel- und Retikulumzellen (Tab. 27/1a und 1b).
LN ohne Keimzentrum sind seltener von einer Randreaktion umgeben (Tab. 27/2a und 2b).
Je unschärfer und unregelmäßiger die LN, desto häufiger die lockere, inhomogene Zellzusammensetzung und desto höher der Kollagenfasergehalt.
LN mit Keimzentrum sind häufiger faserarm (Tab. 28/1 und 2).

III. Häufigkeit und Strukturformen der LN bei myeloproliferativen Erkrankungen

1.) LN bei allen MPD-Gruppen

a) Häufigkeit der LN und LZ diffus

Nach histologischen und klinischen Kriterien wurde das gesamte Biopsiegut unterteilt in Polycythämia vera (PV), megakaryozytäre Myelose (MegM), reifzellige granulozytäre Myelose (CML) und Myelofibrose/Osteomyelosklerose (MF/OMS). Die einzelnen histologischen Hauptgruppen wurden dann nochmals nach weiteren histologischen Kriterien in Untergruppen unterteilt. Auf die einzelnen MPD-Hauptgruppen soll in Bezug auf Häufigkeit, Struktur und Feinstruktur der LN im folgenden eingegangen werden.
Die Häufigkeit der LN in den verschiedenen CMPD-Hauptgruppen zeigt die Tab. 29. Sie unterscheidet sich nur gering von den Werten der rein nach klinischen Symptomen getrennten Gruppen (Tab. 13).
LN sind am häufigsten bei der PV (27%); es folgen MegM (26%) und MF/OMS (18%), bei CML sind LN selten (10%). Einzeln verstreute LZ fanden sich bei dem MF/OMS in 11%, bei der MegM in 7% und bei PV und CML nur in 1%. Im folgenden soll auf die Unterschiede in den Strukturen der LN bei den verschiedenen MPD-Gruppen eingegangen werden, die Prozentangaben beziehen sich dabei auf die Biopsien mit LN.

Tabelle 29

Häufigkeit der LN und diffuser LZ bei MPD

	PV	MegM	CML	MF/OMS
1) Vergleichsstatistik (BMD 4F)				
Biopsien	1072	402	893	1044
mit LN *	27	26	10	18
PEARSON CHISQUARE				
X^2 = 101.280				
p = 0,0001				
*) % der Biopsien				
2) Basisstatistik (BMD 2D)				
1 - 3 LN *)	22	20	8	14
$\geq$ 4 LN *)	5	6	2	4
diff. LN *)	1	7	1	11

*) % der Biopsien

b) LN-Dichte (Tab. 30/1)

Die Häufigkeit des Vorkommens von LN stimmt nicht mit der Menge der LN in den positiven Fällen überein. Bei der PV sind LN zwar am häufigsten, sie kommen aber in 58% der Fälle nur vereinzelt vor, bei den übrigen Gruppen finden sich 2 und mehr LN in 51-54% der Fälle. Bemerkenswert ist der nahezu gleiche Anteil der Fälle mit mehr als 8 LN unter allen Gruppen, einschließlich der CML.

c) LN-Größe (Tab. 30/2)

Auch die Größe der LN zeigt keine Beziehung zur Häufigkeit. Bei der PV ist der Anteil der kleinen LN am höchsten, bei der MegM, der Gruppe mit der nächstgrößten Häufigkeit von LN, der Anteil besonders großer LN; bei der CML sind LN am seltensten, zugleich ist der Anteil kleiner LN hoch.

d) LN-Typ (Tab. 30/3)

Der Typ A ist in allen Gruppen selten, am seltensten jedoch bei MF/OMS. Homogene, scharf begrenzte LN vom Typ B sind am häufigsten bei PV. Die inhomogenen und ungleichmäßig bzw. schlecht abgegrenzten LN vom Typ C und D kommen vor allem bei MF/OMS und MegM vor.

e) LN-Lokalisation (Tab. 31/1)

Unterschiedliche Lagebeziehungen von LN sind nur für PV und MF/OMS bemerkenswert: Dort vor allem endostnahe, hier zentrale Lage.

f) LN-Kapillargehalt (Tab. 31/2)

Eindeutige Unterschiede der Kapillarisierung vor LN zwischen den CMPD-Gruppen lassen sich nicht feststellen; die Anteile der kapillararmen LN waren am höchsten bei CML, der kapillarreichen LN bei PV.

g) LN-Gefäßbezug (Tab. 31/3)

Eine Lagebeziehung von LN zu Markgefäßen ist bei CML und MF/OMS deutlich seltener als bei PV und MegM. Dies gilt für sämtliche Gefäßabschnitte. Nur für die Marksinus besteht zugleich eine Parallele mit ihrem vermehrten Auftreten bei PV und MegM.

h) LN-Zellen außer LZ (Tab. 32/1)

Die PV zeigt am häufigsten homogene Lymphzell-Ansammlungen. Der Anteil anderer Zellen innerhalb der LN ist am höchsten bei MegM und MF/OMS. Bemerkenswerte Unterschiede zwischen den Gruppen ergeben sich nur für den hohen Anteil von Endothel- und Retikulumzellen bei MF/OMS und CML, sowie die reichlichere Beimischung von Plasmazellen und Mastzellen bei MegM.

i) LN-Randreaktion (Tab. 32/2)

Umgekehrtes Verhalten von Randreaktion zu zellulärer Inhomogenität der LN findet sich bei PV und MF/OMS: Dort höherer Anteil an homogenen LN und häufiges Vorkommen einer Randreaktion; hier höherer Anteil an inhomogenen LN und seltenere Randreaktion. Im selben Trend liegt die CML. Die

Tabelle 30

Strukturformen der LN bei MPD in % der positiven Biopsien

MPD-Gruppe	PV	MegM	CML	MF/OMS
Biopsien mit LN	n = 287	n = 105	n = 88	n = 189
1. Dichte LN				
1	58	46	49	49
2	17	19	18	18
3	8	10	8	12
4	4	5	7	8
5	2	9	8	4
6	2	3	1	2
7	2	1	2	1
≥ 8	7	7	7	6
2. Größe LN				
< 0,3	68	54	64	54
0,3 - 0,7	26	37	34	42
> 0,7	6	9	2	4
3. LN-Typ				
A	5	5	6	1
B	44	32	35	23
C	34	41	45	53
D	17	22	14	23

Tabelle 31

LN-Bezug zu Endost und Gefäßen in % der positiven Biopsien

MPD-Gruppe Biopsien mit LN	PV n=287	MegM n=105	CML n=88	MF/OMS n=189
1. LN-Lokalisation				
zentral	58	78	79	88
endostal	33	18	18	8
gemischt	9	4	3	4
2. LN-Kapillargehalt				
ohne Kapillaren	5	4	8	6
wenig Kapillaren	60	73	68	74
viele Kapillaren	35	23	24	20
3. LN-Lage an Gefäßen				
a) mit Kombinationen				
ohne Gefäßbezug	20	36	46	40
an Sinus (= S)	30	23	23	30
" Kapillaren (= K)	14	18	15	18
" Arterien u. Arteriolen (= A)	1	1	1	0
" S und K	29	18	15	18
" S und K und A	6	4	0	1
b) nach Gefäßart insgesamt				
ohne Gefäßbzug	20	36	46	40
an Sinus	65	45	38	42
" Kapillaren	49	40	30	30
" Arterien u. Arteriolen	5	1	1	

Tabelle 32

LN-Zellen außer LZ bei MPD in % der positiven Biopsien

	PV n=287	MegM n=105	CML n=88	MF/OMS n=189
1) Zellen innerhalb LN				
nur Lymphozyten	28	16	23	18
LZ + Plasmazellen (=PZ)	13	15	7	15
" Gewebsmastzellen (=GMZ)	6	12	3	4
" Retikulum- od.vergrößerte Endothelzellen (=RZ)	39	39	47	52
" Lymphatische Vorstufen (=LB)	6	2	6	4
" Epitheloid- od. Riesenzellen (=EZ)	3	6	2	2
" PZ und GMZ	3	4	5	2
" " " " und RZ	1	3	1	0
" " " " " " und LB	1	3	1	0
2. Randreaktion				
keine Randreaktion	35	39	49	59
RR mit Plasmazellen (=PZ)	7	3	8	2
" " Gewebsmastzellen (= GMZ)	13	18	3	11
" " Makrophagen (=MP)	0	1	1	0
" " Myelopoese	6	17	15	15
" " Eosinophile Granulozyten (= EO)	22	9	19	7
" " PZ und GMZ	7	11	2	4
" " " " " und MP und EO	10	2	3	2

Tabelle 33

LN-Fasern und LZ-Dichte bei MPD in % der positiven Biopsien

	PV n=287	MegM n=105	CML n=88	MF/OMS n=189
1. LZ-Dichte in LN				
dicht	51	59	51	49
locker homogen	38	29	40	40
locker inhomogen	6	7	3	10
2. LN-Fasern				
keine Faservermehrung	10	10	3	2
Retikulum-Sklerose	85	84	91	53
grobsträhnige Kollagenfasern	5	6	6	45

Ausnahme bildet die MegM, mit dem größten Anteil inhomogener LN und dennoch relativ häufiger Randreaktion. An dieser Reaktion sind die Plasmazellen und Makrophagen nur gering, Endothel- und Retikulumzellen gar nicht beteiligt. Der größte Anteil liegt bei eosinophilen Granulozyten und Mastzellen, jene besonders hervortretend bei der CML, diese bei der MegM und MF/OMS und beide zusammen bei der PV. Die Vermehrung von Zellen der Myelopoiese tritt vor allem zusammen mit der eosinophilen Reaktion auf.

j) LZ-Dichte der LN (Tab. 33/1)

Für sich allein betrachtet erscheint die Zelldichte innerhalb der LN bei der Gruppe der MegM am größten und bei der MF/OMS am geringsten.

k) LN-Fasergehalt (Tab. 33/2)

Deutliche Unterschiede bestehen im Fasergehalt der LN zwischen MF/OMS und den übrigen Gruppen. Dort ist die einfache Retikulum-Sklerose oft durch kollagene Faserstränge ersetzt, die in den übrigen Gruppen nur selten vorkommen. Bei der CML ist die Retikulum-Sklerose häufiger zu finden als bei PV und MegM.

2) LN bei histologischen Untergruppen der PV (Tab. 34)

Nach dem Ausmaß der Proliferation der drei hämatopoietischen Zellreihen kann die PV histologisch nochmals in vier Gruppen unterteilt werden: a) die klassische trilineare Form der PV, b) Fälle mit vorwiegender Proliferation der Erythropoese, c) Fälle mit vorwiegender Vermehrung der Megakaryozyten und d) Fälle mit vorwiegender Proliferation der Granulopoese. Die jeweilige LN-Häufigkeit, -Größe und der LN-Typ sind in Tab. 34 dargestellt.

Die trilineare Untergruppe a) enthält die häufigsten und größten LN; die Dichte der LN ist in der Untergruppe d) am größten. In der erythrozytischen Untergruppe b) sind LN am seltensten und, soweit vorhanden, überwiegend klein, vom homogenen und gut demarkierten Typ B. Die mehr inhomogenen und weniger regelmäßig abgrenzbaren LN den Typen C und D sind am häufigsten in der granulozytischen Untergruppe d). Keimzentren in LN finden sich fast ausschließlich in der megakaryozytischen Untergruppe c).

Tabelle 34

LN nach histologischen Untergruppen der PV

	a)	b)	c)	d)
	ERY	ERY	ERY	ERY
Untergruppe	MEG	---	MEG	---
	GRA	---	---	GRA
Biopsien	447	108	374	95
LN-Anzahl in %				
0	67	78	77	74
1 - 3	28	19	19	18
≥ 4	5	3	4	8
LN-Größe in % *)				
< 0,3 mm	64	79	73	68
0,3 - 0,7 mm	29	21	21	28
> 0,7 mm	8	0	6	4
LN-Typ in % *)				
A	3	0	8	0
B	41	58	45	36
C	38	38	31	32
D	18	4	16	32

ERY = Hyperproliferation der Erythropoese
MEG = " " Megakaryozytopoese
GRA = " " Granulopoese

Tabelle 35

LN nach histologischen Untergruppen der MegM

Gruppe	reifzellige MegM	unreifzellige MegM
Biopsien	254	148
LN-Anzahl in %		
0	81	62
1 - 3	17	24
≥ 4	2	14
LN-Größe in % *)		
$<$ 0,3mm	65	45
0,3 - 0,7mm	31	43
$>$ 0,7mm	4	12
LN-Typ in % *)		
A	2	7
B	38	27
C	50	34
D	10	32

*) % der positiven Biopsien

Tabelle 36

LN nach histologischen Untergruppen der CML

Untergruppe	a)	b)
Biopsien	585	308
LN-Anzahl in %		
0	96	80
1 - 3	3	14
≥ 4	1	6
LN-Größe in % +)		
$<$ 0,3mm	73	60
0,3 - 0,7mm	23	39
$>$ 0,7mm	4	1
LN-Typ in % +)		
A	4	6
B	57	26
C	31	52
D	8	16

a) = typische CML

b) = gemischtzellige Myelose

+) % der positiven Biopsien

Tabelle 37

LN bei MF und OMS

Gruppe	MF	OMS
Biopsien	607	437
LN-Anzahl in %		
0	77	89
1 - 3	19	8
≥ 4	4	3
LN-Größe in % *)		
$<$ 0,3mm	56	50
0,3 - 0,7mm	41	44
$>$ 0,7mm	3	6
LN-Typ in % *)		
A	1	0
B	24	20
C	60	36
D	15	44

*) % der positiven Befunde

3) LN bei histologischen Untergruppen der MegM (Tab. 35)

Megakaryozytäre Myelosen lassen sich in eine reifzellige und eine überwiegend unfreifzellige Untergruppe teilen (10). Wie die Tabelle 35 zeigt, ist die unreifzellige Untergruppe erheblich reicher an LN, die zugleich im Durchschnitt größer sind, häufiger ungleichmäßig zusammengesetzt und weniger regelmäßig bzw. deutlich abgegrenzt.

4) LN bei histologischen Untergruppen der CML (Tab. 36)

Im Rahmen dieser Arbeit wurde versuchsweise zwischen der histologisch typischen CML mit geringer oder ausgeprägter Vermehrung von überwiegend kleinen Megakaryozyten (= Untergruppe a) und einer gemischtzelligen Form unterschieden, bei der die neoplastische Proliferation der Granulozytopoiese von einer ähnlich massiven Proliferation von zumeist hoch polyploiden Megakaryozyten begleitet war (= Untergruppe b). Diese Untergruppen unterscheiden sich in ähnlicher Weise, wie zuvor für die reifzellige und die unreifzellige Untergruppe der MegM beschrieben. Die gemischzellige Myelose ist reicher an größeren LN, die zugleich die weniger gleichmäßigen und unscharf abgegrenzten Typen bevorzugen.

5) LN bei Myelofibrose und Osteomyelosklerose (Tab. 37)

MF und OMS lassen sich histologisch voneinander unterscheiden, denn bei der Osteomyelosklerose findet sich außer der Faservermehrung im Markraum zusätzlich eine Osteosklerose, zumeist mit Neubildung von Geflechtknochen. Bei MF sind LN häufiger als bei OMS. Die Größe der LN unterscheidet sich nicht wesentlich zwischen diesen Gruppen. Der bevorzugte LN-Typ bei MF ist C = inhomogen, unregelmäßig begrenzt, während bei OMS die ungleichmäßigen und kaum abgrenzbaren LN überwogen.

IV. Zusammenfassung der Resultate

In Beckenkammbiopsien wurden die Lymphzell-Ansammlungen (LN) im Knochenmark bei myeloproliferativen Erkrankungen unter folgenden Gesichtspunkten lichtmikroskopisch untersucht:

1) Häufigkeit
2) Arten und Strukturformen
3) Beziehungen zur Art der myeloproliferativen Erkrankung.

ad 1) LN wurden durchschnittlich in 20% der untersuchten Biopsien und Patienten gefunden; signifikant häufiger mit zunehmendem Lebensalter und beim weiblichen Geschlecht. Zwischen den klinischen Hauptgruppen der CMPD ergaben sich signifikante Unterschiede: Die Häufigkeit schwankte zwischen maximal 27% bei der PV und minimal 8% bei der CML.
Am häufigsten fanden sich LN, alle Fälle zusammengenommen, bei einer mittleren Krankheitsdauer von 1-60 Monaten (22%). Seltener waren sie ebenso bei kurzer Symptomendauer (1 Monat = 15%) wie bei längerem Verlauf (15-20 Jahre = 17%; 20 Jahre = 12%). Hierfür war wahrscheinlich der Einfluß von chronischer Zytostatika-Behandlung ausschlaggebend. Das seltenere Vorkommen von LN bei Fällen mit leukämischen Blutzellenwerten ebenso wie bei ausgeprägter Hepatosplenomegalie, entspricht dem Anteil der CML am Gesamtmaterial. Bemerkenswert, wenngleich nicht signifikant, war das seltenere Vorkommen von LN im Knochenmark in den Fällen mit peripheren Lymphomen - vor allem bei der CML - besonders in Anbetracht der signifikanten positiven Korrelation von LN zu der relativen Lymphozytenzahl im Blut. Eine Beziehung zu den übrigen Blutzellwerten war ebenso wenig nachweisbar wie zu Veränderungen der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Bei erhöhtem Serumeisenspiegel fanden sich durchschnittlich mehr, bei erhöhten Serumwerten von alkalischer Phosphatase und Lactatdehydrogenase weniger LN.

ad 2) Am häufigsten (52 % der Biopsien) fand sich nur ein einzelner LN pro Schnittfläche, größere Flächendichten der LN waren entsprechend seltener; nur in jeder fünften Biopsie mit LN waren vier oder mehr LN vorhanden, entsprechend einer nodulären lymphoiden Hyperplasie. Die Größe der LN betrug im Durchschnitt 0,34mm (min. 0,08, max. 2,5mm).
Die meisten LN lagen im Zentrum der Markräume ohne sichtbaren Bezug zum Knochen. Sie waren kapillarreicher als das umgebende Gewebe. Über drei Viertel der LN zeigten ein im Vergleich zur Umgebung verstärktes Gerüst aus Retikulinfasern; nur wenige, meist kleine LN ließen keine Faservermehrung erkennen. Gröbere kollagene

Faserstränge fanden sich in LN bei MF/OMS. Drei Viertel der LN enthielten außer LZ und Kapillarendothelzellen noch andere Zellarten: Retikulumzellen, Plasmazellen, Gewebsmastzellen sowie vereinzelt lymphatische Vorstufen, auch Keimzentren und Epitheloidzellen. Über die Hälfte der LN waren von einer zellulären Randreaktion umgeben, zusammengesetzt aus Gewebsmastzellen, eosinophilen Granulozyten und Plasmazellen in unterschiedlichen Verhältnissen. Innerhalb der LN waren die Lymphozyten zumeist dicht und gleichmäßig angeordnet, weniger häufig locker gleichmäßig und nur selten locker-inhomogen. Nach diesen Merkmalen wurden sie als LN-Typen A, B, C, D, unterschieden. Einzelne, diffus verstreute LZ wurden gesondert registriert.

Am häufigsten (42%) war Typ C mit entrundeter Form, aber scharfer Begrenzung: Zumeist kleine LN, häufiger an ein Gefäß grenzend, relativ faserreich und mit anderen Zellen durchsetzt, etwas seltener eine zelluläre Randreaktion zeigend.

Typ B (35%), rund, scharf begrenzt war der kleinste LN-Typ, häufiger solitär und in Knochennähe vorkommend, mit geringerer Beimischung anderer Zellen, geringerem Fasergehalt, dichter Lagerung der Lymphozyten und häufiger eosinophiler Randreaktion.

Typ A (4%), identisch mit Lymphfollikeln und zeigt sich dementsprechend überwiegend rund und scharf begrenzt, tritt öfter in der Mehrzahl auf, ist relativ groß, kapillar und faserarm durch eine Randreaktion demarkiert.

Demgegenüber entspricht Typ D (16%) einem Lymphzellinfiltrat, völlig unscharf begrenzt, meist in der Mehrzahl auftretend, relativ groß, kapillar- und faserreich, häufig an Gefäßen gelegen, untermischt mit Plasmazellen, Gewebsmastzellen und lymphatischen Vorstufen. Randreaktion mit Gewebsmastzellen und Plasmazellen. Beim Typ D waren nicht weniger als 39% der Fälle mit Vermehrung von einzelnen LZ kombiniert.

Einzeln verstreute LZ fanden sich im ganzen in 5% aller Biopsien, häufiger (16%) zusammen mit LN als allein (2%).

ad 3) Die meisten LN (27%) zeigte die PV; dabei überwog LN-Typ B, diffuse LZ fanden sich selten. Von den vier histologischen PV-Untergruppen wies die klassische trilineare Form die meisten LN (33%), die unilineare die wenigsten (22%) auf.

Gleichfalls zahlreiche LN (26%) enthielt die megakaryozytäre Myelose; hier traten auch diffuse LZ vermehrt auf (7%), es überwog

LN-Typ C, die Anzahl der LN pro Biopsie war relativ hoch und die LN waren am größten; sie enthielten am häufigsten Plasmazellen und Gewebsmastzellen neben den LZ. Deutliche Unterschiede ergaben sich bei den beiden histologischen Unterformen der MegM: Bei der reifzelligen Form fanden sich viel seltener LN (19%), die LN waren überwiegend solitär, klein und vom Typ C. Die unreifzellige Form wies dagegen als MPD-Untergruppe am häufigsten LN auf (38%), zudem waren sie groß und die Anzahl der LN pro Biopsie am höchsten,zusätzlichen fanden sich häufig diffuse LZ (16%).
Die dritte Hauptgruppe der CMPD, die CML, enthielt am seltensten LN (10%) und auch am wenigsten diffus verstreute LZ (1%). Die LN-Anzahl pro Biopsie war gering, die LN waren klein, kapillararm, nur selten an einem Gefäß gelegen, wenig Randreaktion, diese zumeist eosinophil. Deutlich unterschieden sich die beiden histologischen Untergruppen der CML in ihrem Gehalt an LN: Die rein granulozytäre Form zeigte am seltensten LN (4%) und diffus verstreute LZ (0,3%), zudem war die Anzahl der LN pro Biopsie am niedersten, die LN waren klein, vom Typ B, kapillarreich, enthielten außer LZ vermehrt andere Zellen, vor allem Retikulumzellen, wiesen öfters eine eosinophile und plasmazelluläre Randreaktion auf, trotz des LN-Typs B waren die LZ in den LN überwiegend locker und nicht dicht angeordnet. Die gemischtzellig granulozytär-megakaryozytäre Myelose dagegen wies wesentlich häufiger LN (20%) und auch diffus verstreute LZ (2%) auf. Die Anzahl der LN pro Biopsie lag über dem Durchschnitt, die LN waren vermehrt mittelgroß, es überwog LN-Typ C, die LN grenzten seltener an ein Gefäß, hatten seltener Randreaktion, die LZ in den LN standen überwiegend dicht zueinander.
Bei der MF/OMS fanden sich LN nur in mäßigem Ausmaß (18%), aber mit dem höchsten Anteil an diffus verstreuten LZ (11%). Die Anzahl der LN pro Biopsie lag etwas über der Norm, die LN waren mittelgroß, es überwog LN-Typ C bei weitem, vermehrt war auch Typ D, die LN lagen seltener endostal, waren relativ kapillararm mit wenig Gefäßbezug, die LZ innerhalb der LN waren locker angeordnet, andere Zellen fanden sich häufiger im LN locker eingestreut, vor allem Retikulum- und Plasmazellen, Randreaktion war seltener, der Fasergehalt der LN extrem hoch. Bei der MF waren LN (19%) häufiger als bei der OMS (11%). Die diffus verstreuten LZ verhielten sich umgekehrt: 10% bzw. 13%.

F. Diskussion

1) Methodik und Fallauswahl

Die großen Unterschiede in der Häufigkeit, in der LN im menschlichen Knochenmark gefunden werden, lassen sich nur bei Berücksichtigung der Untersuchungsmethoden, der gewählten Skelettregion und des Krankengutes verstehen. Vergleiche zwischen den Ergebnissen der zahlreichen Autoren, die sich mit dieser Frage befaßt haben, sind darum kaum möglich. Die Mehrzahl der an Autopsiematerial vorgenommenen Untersuchungen übertrifft die Häufigkeit der LN-Befunde von Biopsiematerial bei weitem, insbesondere wenn man die Studien betrachtet, die mehr als hundert Fälle einbeziehen. Hierfür gibt es folgende Erklärungsmöglichkeiten: 1. Die Autopsie überblickt größere Schnittflächen als die kleinere Biopsie. 2. Die Autopsiestudien beziehen gewöhnlich mehrere Skelettregionen in die Untersuchung ein. 3. Sie erfassen ein anderes Krankengut als Biopsien, die vor allem Fällen mit hämatologischen Symptomen gelten und 4. Die autolytischen Veränderungen des Knochenmarkes erschweren die Unterscheidung zwischen Lymphozyten und Normoblasten, sodaß deutlich markierte Erythrone, vor allem bei zellarmen Mark, mit Lymphzellansammlungen verwechselt werden können. Diese Punkte lassen sich wie folgt gewichten:

Daß bei größerer Schnittfläche herdförmig auftretende Veränderungen wie LN häufiger gefunden werden, ist plausibel. Unsere Studie liefert dafür den Beweis (Tab. 19). Betrachtet man außerdem die an verschiedenen Skelettregionen gewonnenen Ergebnisse (Tab. 3 und 4), so ergibt sich trotz größerer Divergenzen zwischen den Studien die Wahrscheinlichkeit, daß das Vorkommen von LN mit der Dichte der Hämatopoiese korreliert und somit auch die untersuchte Skelettregion auf das Ergebnis der LN-Suche Einfluß hat. Insbesondere die ausgedehnten Untersuchungen von HASHIMOTO (21) lassen sich in dieser Weise interpretieren. Fast alle Studien, die zu besonders hohen Werten kommen, beziehen Wirbel und Brustbein mit ein, die im Vergleich von Hashimoto an erster Stelle der Häufigkeit stehen. Das sehr unterschiedliche Vorkommen von LN bei verschiedenen Krankheiten unterstreicht die Bedeutung des Punktes 3. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die größere Häufigkeit von Fällen mit entzündlichen Komplikationen im Autopsiematerial gegenüber den Biopsien auch die Zahl der registrierten LN beeinflußt. Punkt 4 kann nur als Vermutung angesprochen werden. Immerhin fällt die große Häufigkeit der LN gerade in einigen älteren Studien auf.

Auch die Unterschiede der Häufigkeit von LN-Befunden zwischen Knochenmark, das durch Aspiration oder durch Drill- oder Stanzmethoden gewonnen wurde, lassen sich kaum auf eine einzige Ursache zurückführen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß das Knochenmark im Brustbein zusammen mit einer höheren Dichte der Hämatopoiese auch mehr LN enthält als der Beckenkamm, Andererseits ist es nicht unwahrscheinlich, daß unterschiedliche Anreicherungstechniken des aspirierten Zellmaterials das Ergebnis beeinflußen, insbesondere wenn das zusammen mit dem Mark aspirierte Blut zahlreiche Lymphozyten enthält. Dies ist besonders den auffallend hohen LN-Werten von Rywlin und Maeda entgegenzuhalten. Zuverlässigere Ergebnisse sind naturgemäß von Schnittpräparaten zu erwarten. Hier fällt auf, daß die am gleichen Knochen (Darmbein) mit der Paraffintechnik gewonnenen Ergebnisse zwischen 3 und 16% (17,27) schwanken, während die Acrylateinbettung im Durchschnitt 8% positive Ergebnisse liefert. Auch hier ist der Unsicherheitsfaktor der Fallauswahl nicht auszuschließen. Daneben besteht die Möglichkeit, daß die gegenüber der Acrylattechnik weit größere Schwierigkeit der Identifikation von LN im Paraffinschnitt die Ergebnisse beeinflußt. Unsere Ergebnisse zeigen, daß für die Untersuchung des Vorkommens von LN in Knochenmarksbiopsien die Auswertung von möglichst großflächigen Biopsien nach Einbettung in Methacrylat als die Methode der Wahl betrachtet werden kann.

Die bedeutende Divergenz zwischen der Frequenz von LN in Autopsie- und Biopsiematerial von Normalfällen spricht dafür, daß die schon erwähnte Größe der Schnittfläche und die Skelettregion zu den wichtigsten Parametern gehören, die das Ergebnis beeinflußen.

2. Alter und Geschlecht

Angesichts der erwähnten Unsicherheitsfaktoren ist es umso bemerkenswerter, daß alle Untersucher darin übereinstimmen, daß LN beim weiblichen Geschlecht häufiger vorkommen als beim männlichen und daß sie mit zunehmendem Alter bei beiden Geschlechtern häufiger sind.

3. Aussagekraft der Studie

Da Untersuchungen am gleichen Material, ausgenommen 5 Fälle von MAEDA (33), und 21 Fälle von NIETO (35), fehlen, können nur allgemeine Belege für die Dignität der vorgelegten Ergebnisse erbracht werden: Neben der erwähnten vorteilhaften Biopsie- und Bearbeitungstechniken und der großen Fallzahl, die

unter konstanten Bedingungen bearbeitet werden konnte, auch der Umstand, daß im untersuchten Material dieselbe Alters- und Geschlechtsdisposition nachweisbar war wie in allen übrigen Studien. Das Vorkommen von LN im Knochenmark bei Myeloproliferation ist damit, wie unter den übrigen krankhaften Bedingungen, als ein sekundäres Phänomen gekennzeichnet, das aus einer normalen Reserve von lymphopoietischem Gewebe im Knochenmark hervorgeht. Diese Annahme wird unterstrichen durch das von der überwiegenden Zahl der Autoren bestätigte normale Vorkommen von nodulären Lymphzellansammlungen im Knochenmark und durch die Ähnlichkeit zwischen solchen Ansammlungen bei CMPD und dem von anderen Autoren an anderem Material beschriebenen LN. Es war daher zweckmäßig, zur näheren strukturellen Charakterisierung der LN auf die bereits von Hashimoto beschriebenen Typen zurückzugreifen und diese lediglich um eine genauere Beschreibung der Lokalisation, der Randreaktion und der Gefäßversorgung zu erweitern.

Zusammenfassend darf davon ausgegangen werden, daß das Phänomen der LN bei CMPD an einer repräsentativen Fallzahl und wohldefinierten Untergruppen und mit aussagekräftigen Methoden untersucht wurden und daß LN wahrscheinlich auch bei CMPD als sekundäre Krankheitsfolge und nicht als Ausdruck der myeloproliferativen Neoplasie selbst auszufassen sind.

4. Besonderheiten der LN bei CMPD

Unsere Studie belegt erstmals signifikante Unterschiede in der Häufigkeit und der Art des Auftretens von LN bei den verschiedenen Gruppen der CMPD. Bekannt war bisher nur die relative Seltenheit der LN bei der CML (35). Der Vergleich zwischen den megakaryozytenarmen Formen der CML (4% LN) und den megakaryozytenreichen Formen dieser Krankheit (20% LN) macht es wahrscheinlich, daß der myeloproliferative Prozeß selbst das Vorkommen von LN beeinflußt. Auf welche Weise dies geschieht, läßt sich auf Grund unserer Studie nicht entscheiden. Ein Hinweis ist vielleicht dem Umstand zu entnehmen, daß relativ reifzellige und monolineare Formen der CMPD, wie die CML, die überwiegend erythrozytische PV und die reifzellige megakaryozytäre Myelose, durchschnittlich weniger LN aufweisen wie die vergleichbaren Untergruppen der megakaryozytenreichen CML, der trilinearen PV und der unreifzelligen megakaryozytären Myelose.

Dieser Umstand läßt zumindest zwei Erklärungsmöglichkeiten offen: Zum einen könnte das gehäufte Auftreten von LN bei multilinearen und unreiferen CMPD doch ein Ausdruck des myeloproliferativen Prozeßes selbst sein, der bekanntermaßen von nicht näher identifizierbaren lymphoiden Stammzellen

ausgeht. Dies ist unwahrscheinlich, denn unsere Untersuchung hat keinen Anhalt für eine Beziehung zwischen gehäuftem Auftreten von LN und blastischer Entdifferenzierung von CMPD ergeben. Wahrscheinlicher ist, daß die LN die Folge einer durch den myeloproliferativen Prozeß veränderten Immunitätslage innerhalb der Markgewebe darstellen. Dafür sprechen ihre Ähnlichkeit mit den reaktiven LN des Knochenmarkes bei anderen Krankheiten, ihr gemeinsames Auftreten mit anderen Entzündungszellen, ihr teilweise granulomähnlicher Aufbau mit Kapillarisierung, fibrotischer Organisation und Randreaktion, das Vorkommen von echten Lymphknötchen und Keimzentren, und der beschriebene, mit der unterschiedlichen Häufigkeit verbundene Typenwandel. Spärliche LN sind zumeist kleiner und schärfer abgegrenzt als dichtgesetzte LN, die zudem in der Regel einen mehr aufgelockerten und mit anderen Entzündungszellen untermischten Bau aufweisen. Auch die größere Häufigkeit von LN bei längerem Krankheitsverlauf spricht für eine solche Entwicklung.
Der Vergleich zwischen unbehandelten und behandelten Fällen zeigt dabei, daß die LN durch zytostatische Behandlung vermindert werden. Dieser Umstand dürfte zugleich als Erklärung für die geringere Häufigkeit von LN bei den Fällen mit dem durchschnittlich längsten Krankheitsverlauf gelten. Der Einfluß der Therapie muß auch bei der Tatsache berücksichtigt werden, daß MF und OMS eine geringere Dichte von LN bei gleichzeitig fortgeschrittener struktureller Entdifferenzierung aufweisen. Von anderer Seite wurde über häufigere Koinzidenz von CMPD und malignen Lymphomen berichtet (Heinle, Jacobsen). Es ist nicht ausgeschlossen, daß die veränderte Immunsituation, die sich bei gehäuftem Auftreten von LN zeigt, die spätere Entwicklung zu malignen Lymphomen begünstigt. Eine unmittelbare Beziehung zwischen LN und malignen Lymphomen wird jedoch auch durch den Umstand unwahrscheinlich, daß LN und periphere Lymphome nicht korrelieren, wohl aber LN und Lymphozytenzahl im Blut. LN sind zusammengefaßt somit auch bei CMPD als Zeichen vermehrter Aktivität des Knochenmarklymphzellsystems aufzufassen, die auch zur Ausschwemmung von Lymphozyten aus dem Knochenmark in das periphere Blut führen kann.

Andere strukturelle Besonderheiten, die durch unsere Untersuchung aufgedeckt wurden, lassen sich im Licht unserer Befunde kaum interpretieren. Bemerkenswert erscheint die in mehr als 50% der Fälle gegebene Lagebeziehung zu einem Marksinus, während reaktiv vermehrte Plasmazellen im Knochenmark überwiegend neben den arteriellen Kapillaren erscheinen (8). Dies könnte als ein Zeichen dafür gedeutet werden, daß die LN sich häufig aus zirkulierenden Lymphozyten rekrutieren. Im übrigen aber liegt die Möglichkeit näher, die Mehrzahl der strukturellen Verschiedenheiten durch das Fortschreiten einer Immunreaktion, denn als Untergruppen-typische Besonderheiten der CMPD zu erklären.

G. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden 3.415 Beckenkammbikopsien von 2.860 Patienten auf Lymphzellansammlungen und diffuse Lymphozyten im Knochenmark untersucht, wobei allen Patienten als Grunderkrankung eine chronisch myeloproliferative Erkrankung zugrunde lag. Größere Untersuchungen am gleichen Krankengut fehlen, Ähnlichkeit der gefundenen Lymphzellansammlungen bei CMPD und dem von anderen Autoren an anderem Material beschriebenen LN bestehen, deshalb wurden die von Hashimoto beschriebenen Typen übernommen und ihre Struktur noch genauer charakterisiert. Die LN gehen aus einer normalen Reserve von lymphopoietischem Gewebe im Knochenmark hervor und sind demnach selbständige Erscheinungen ohne unmittelbare causale Beziehung zu CMPD.
Allerdings beeinflußt wahrscheinlich der myeloproliferative Prozeß das Vorkommen von LN, indem reifzellige und monolineare Formen der CMPD weniger LN aufweisen (CML 4%) als gemischte und unreifere (unreifzellige MegM 38%). Wahrscheinlich sind die LN Folge der durch den myeloproliferativen Prozeß veränderten Immunitätslage innerhalb des Markgewebe. Dafür spricht auch die größere Häufigkeit von LN bei längerem Krankheitsverlauf und die Abnahme von LN unter zytostatischer Therapie.
Unmittelbare Beziehung zwischen LN und malignen Lymphomen wird auch durch den Umstand unwahrscheinlich, daß LN und periphere Lymphome nicht korrelieren, wohl aber LN und Lymphozytenzahl im Blut. LN entsprechen somit auch bei CMPD vermehrter AKtivität des Knochenmarklymphzellsystems.

H. Literaturverzeichnis

1. ABRAMSON, S., MILLER, R.C., PHILLIPS, R.A.: The identification in adult bone marrow of pluripotent and restricted stem cells of the myeloid and lymphoid systems. J. Exp. Med. 145, 1567-1579, 1977
2. ADAMSON, J.W., FIALKOW, P.J. MURPHY, S., PREHAL, J.F., STEINMANZO, L.: Polycythaemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. N. Engl. J. Med. 295, 913-916, 1076
3. ASKANAZY, M.: Über die Lymphfollikel im menschlichen Knochenmark. Virchows Arch. Pathol. Anat. 220, 257, 1915
4. BARTL, R.: Strukturformen und Prognose hämatologischer Neoplasien - eine knochenmarkdiagnostische Studie. Habilitationsschrift, 1980
5. BRUNNING, R.D., McKENNA, R.W.: Bone marrow manifestations of malignant lymphoma and lymphoma like conditions. In: Pathology Annual (Part 1, 51-59) S.C. SOMMERS and P.P. ROSEN (HRG.), Appleton-Century-Crofts, New York, 1979
6. BURKHARDT, R.: Die Histomorphologie der Knochenmarksinsuffizienz. Vortrag Univ.Leiden, Juni 1974
7. BURKHARDT, R.: Die Histomorphologie des Knochenmarkes bei hämolytischen Störungen. In: Haemolyse, Haemolyt.Erkrankungen. Sonderbände zu BLUT 12, 81-99, 1973
8. BURKHARDT, R.: Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1970
9. BURKHARDT, R.: Knochenmarkveränderungen bei malignen Lymphomen. In: Hämatologie und Bluttransfusion, 18, 281-301, F.Lehmanns-Verlag, München, 1975
10. BURKHARDT, R.: Myeloproliferative Syndrome. In: Therapie innerer Krankheiten. 5.Aufl. Hrsg. Riecker, G. et al., S.288-295, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1983
11. BURKHARDT, R.: Technische Verbesserungen und Anwendungsbereich der Histio-Biopsie von Knochenmark und Knochen. Klin. Wschr. 44, 326, 1966
12. BURKHARDT, R., BARTL, R., BEIL, E., DEMMLER, K., HOFMANN, E., IRRGANG, U., KRONSEDER, A., LANGEGGER, H., SAAR, U., ULRICH, M., WIEMANN, H.: Myelofibrosis-Osteosclerosis Syndrome - Review of Literature and Histomorphology. In: Advances in the Biosciences 16, 9-56, Pergamon-Press, Vieweg-Braunschweig, 1975.
13. BURKHARDT, R., BARTL, R., JÄGER, K., EHRET, W., SCHLAG, R., DEMMLER, K.: Histiobioptische Knochenmarksbeurteilung im Senium. In: Haematologie im Alter. Hrsg.: Böhmel, J., Heinz, R., Stacher, A., S.20-28, Urban und Schwarzenberg-Verlag, Wien, 1982
14. CHOMETTE, G., DUMONT, J., PINAUDEAU, Y., AURIOL, M., BROCHERIOU, C.: Les ilots lymphoides dans la moellle osseuse. Ann. Anat. Pathol. 12, 91-100, 1967
15. DUHAMEL, G.: Histopathologic clinique de la moelle osseuse. S. 21,83,100,239, Masson et Cie, Paris, 1974
16. DUHAMEL, G. et al: Lymphomas of the spleen and bone marrow lymphoid nodules. Bibl. Haematol. 45, 71-80, 1978
17. DUHAMEL, G.: Les nodules lymphoides de la moelle osseuse. Presse Med. 76, 1947-1950, 1968
18. DUHAMEL, G.: Lymphoid myelofibrosis: about 10 further observations. Acta Haematol. 45, 89, 1971
19. FISCHER, O.von: Über die Lymphknötchen im menschlichen Humerus-Wirbel und Rippenmarke. Frankf. Z. Pathol, 20, 347-379, 1917
20. FRAENKEL, E.: Über Erkrankungen des roten Knochenmarkes, besonders der Wirbel und Rippen, bei akuten Infektionskrankheiten. Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 12, 419, 1903

21. HASHIMOTO, M., HASHIMOTO, N.: The occurence of lymph nodules in human bone marrow, with particular reference to their number. Kynshin J. Med. Sci. 14, 343-354, 1963
22. HASHIMOTO, M., MASANORI, H., TSUKASA, S.: Lymphoid nodules in human bone marrow. Acta Pathol. Jap. 7, 33-52, 1957
23. HEINLE, E.W., SARASTI, H.O., GARCIA, D., KENNY, J.J., WESTERMANN, M.P.: Polycythaemia vera associated with lymphomatous diseases and myeloma. Arch. Intern. Med. 118, 315-355, 1966
24. HELLMAN, T.: Akute Bluterkrankungen des myeloischen Systems. Vom allgemein pathologischen Standpunkt aus. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 47, 164, 1935
25. JACOBSEN, N., THEILADE, K., VIDEBAEK, A.: Two additional cases of coexisting polycythaemia vera and chronic lymphocytic leukaemia. Scand. J. Haematol. 29, 405-410, 1982
26. KABELITZ, H.J.: Klinische und hämatologische Beobachtungen zur Entwicklung lymphatischer Keimzentren im Knochenmark. Acta haemat. 3, 347-366, 1950
27. KRAUSE, J.R.: Lymphoid nodules. In: Bone marrow biopsy (Kap. 8, S.109-114) KRAUSE, J.R. (Hrg.). Churchill Livingstone New York-Edinburgh-London-Melbourne, 1981
28. LALA, P.K., JOHNSON, G.R.: Monoclonal origin of B-lymphocyte colony-forming cells in spleen colonies formed by multipotential hemopoietic stem cells. J. Exp. Med. 148, 1648-1677, 1978
29. LENNERT, K.: Zur Praxis der pathologisch-anatomishen Knochenmarksuntersuchung. Frankf.Zeitschr.f.Pathol, 63, 267-299, 1952
30. LENNERT, K., NAGAI, K.: Quantitative und qualitative Gitterfaserstudien im Knochenmark: Normales Knochenmark. Virchows Arch. Path. Anat. 336, 151, 1962
31. LONGCOPE, W.T.: Eine Studie über das Knochemark bei Typhus und anderen akuten Infektionskrankheiten. Zbl. Bakt. 1.Abt. Orig. 37, 23,112, 1906
32. LUDWIG, E.: Der lymphatische Apparat. Schweiz. Med. Wschr. 349, 1936
33. MAEDA, K., BONG, H., HYUN, B.H., REBUCK, J.W.: Lymphoid follicles in bone marrow aspirates. Am. J. Clin. Path. 67, 41, 1977
34. MAYER, E., FURUTA, S.: Zur Frage der Lymphknötchen im menschlichen Knochenmark. Virchows Arch. Path. Anat. 253, 574, 1924
35. NIETO, H.L. et al: Bone marrow lymphoid follicles in myelofibrosis compared with chronic myelogenous leukaemia (author's transl.). Nouv. Rev. Fr. Hématol. 21 (3), 251-256, 1979
36. OEHME, C.: Lymphfollikel im kindlichen Knochenmark. Münch. Med. Wschr. 446-449, 1909
37. OSMOND, D.C.: Formation and maturation of bone marrow lymphocytes. J.Reticuloendothel.Soc. 17, 99-114, 1975
38. OSMOND, D.C., MILLER, S.C., YOSHIDA, Y.: Kinetic and haemopoietic properties of lymphoid cells in the bone marrow. In: Haemopoietic Stem Cells, Ciba Foundation Symposium 13, S.131-156, Elsevier Excerpta Medica North Holland, 1973
39. PETTET, J.D., PEASE, G., COOPER, T.: An evaluation of paraffin sections of aspirated marrow in malignant lymphoma. Blood 10, 820,827-829, 1955
40. ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 63-69,301,340-346, 1960
41. ROSENTHAL, D.S., MOLONEY, W.C.: Occurence of acute leukaemia in myeloproliferative disorders. Brit. J. Haematol. 36, 373, 1977
42. ROSSE, C.: Lymphocyte production in the bone marrow. In: Proc.Sixth Leucocyte Cult.Conf. Hrsg. Schwarz, M.R., S.55-70, Academic Press, New York, London, 1972
43. RYWLIN, A.M., ORTEGA, R.S., DOMINQUEZ, C.J.: Lymphoid nodules of bone marrow: normal and abnormal. Blood, 43, 389-400, 1974
44. RYWLIN, A.M.: Lymphocytes. In: Histopathology of the bone marrow (S. 95-110). Rywlin, A.M. (Hrg). Little, Brown and Company, Boston, 1976

45. STANISCHEWSKAJA, M.B.: Inaug.-Diss., Odessa 1913
46. TABERNER, D.A., CHANG, J., OTRIDGE, B.W.: Coexistent lymphatic leukaemia with polycythaemia vera. Postgrad, Med. J. 53, 222-223, 1977
47. TREPEL, F.: Die lymphatischen Zellen. In: Das Knochenmark. Hrsg. Queißer, W., S.108-134, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978
48. WERNER, W. Die Lymphknötchen im menschlichen Knochenmark. Franktf. Zeitschr. Pathol 70, 398-408, 1960
49. WILLIAMS, R.J.: The lymphoid nodules of human bone marrow. Am. J. Pathol. 15, 377, 1939
50. WILLIAMS, J.W., BEUTLER, E., ERSLEV, A.J., LICHTMAN, M.A.: Hematology. Mac Graw-Hill Book Company, New York, 1983
51. WINTROBE, M.M.: Clinical hematology. Lea and Febiger, Philadelphia, 1981
52. YOFFEY, J.M.: The lymphocyte in bone marrow. In: Bone Marrow Reactions. S.112-143, Edward Arnold, London, 1969

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professer Dr. R. Burkhardt für die Überlassung des Themas, für seine kritischen Ratschläge und Diskussionsbereitschaft.

Großen Dank schulde ich Herrn Professor Dr. R. Bartl für die konstruktive Beratung, Frau Sigrid Madsen für die unermüdliche Hilfe bei der Zusammenstellung der Biopsien und Unterlagen, Frau Isolde Pascher für die Reinschrift, Herrn Dr. G. Mahl, Herrn Dr. W. Hill und Herrn R. Schlag für die zahlreichen Anregungen und Herrn Dr. G. Kettner und Herrn R. Pappenberger für die Datenaufarbeitung und die statistische Beratung.

Lebenslauf

Am 26. April 1945 wurde ich, Klaus Wilhelm Jäger, in Garmisch geboren als Sohn des Zahnarztes Dr. Wilhelm Jäger und seiner Frau Gerda, geb. Dittmar.

Beruflicher Werdegang:

1951-1955	St. Anna Volksschule Augsburg
1964	Abitur am humanistischen Gymnasium St. Anna in Augsburg
1970	Physikum nach vorklinischem Studium an der Universität zu Graz, Österreich
1975	Staatsexamen an der Maximilians-Universität zu München
1975-1976	Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Nittenau/Oberpfalz und an der I. Medizinischen Universitätsklinik München (Leiter Prof. Dr. Schwiegk)
1976	Approbation als Arzt
1976	Assistent am Kreiskrankenhaus Nittenau/Oberpfalz
seit 1977	Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Medizinischen Universitätsklinik Innenstadt München (Leiter Prof. Dr. Buchborn)